

Franci Ellen Fin

**PREVALÊNCIA DE ANTI-HCV EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES FILHOS DE MÃES SOROPositIVAS
PARA O HIV E EM ADULTOS SOROPositIVOS PARA O
HIV NA REGIÃO METROPOLITANA DE
FLORIANÓPOLIS**

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-graduação em
Farmácia da Universidade
Federal de Santa Catarina para
a obtenção do Grau de Mestre
em Farmácia na área de
concentração em Análises
Clínicas.

Orientador: Prof. Dr. Arício
Treitinger

Florianópolis
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca
Universitária da UFSC.

Fin, Franci Ellen

PREVALÊNCIA DE ANTI-HCV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
FILHOS DE MÃES SOROPOSITIVAS PARA O HIV E EM ADULTOS
SOROPOSITIVOS PARA O HIV NA REGIÃO METROPOLITANA DE
FLORIANÓPOLIS / Franci Ellen Fin ; orientador, Arício
Treitinger - Florianópolis, SC, 2016.

123 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós
Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. Soroprevalência. 3. anti-HCV. 4. HIV.
5. Coinfecção. I. Treitinger, Arício . II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Farmácia. III. Título.

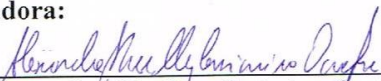
“PREVALÊNCIA DE ANTI-HCV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES FILHOS DE MÃES SOROPOSITIVAS PARA O HIV E EM ADULTOS SOROPOSITIVOS PARA O HIV NA REGIÃO METROPOLITANA DE FLORIANÓPOLIS”

POR

Franci Ellen Fin

Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e membros da Banca Examinadora, composta pelos Professores Doutores:

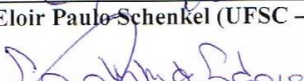
Banca Examinadora:



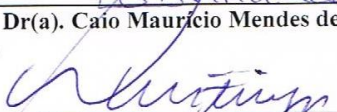
Prof(a). Dr(a). Alexandre Sherlley Casimiro Onofre (UFSC – Membro Titular)



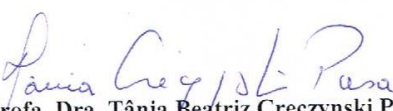
Prof(a). Dr(a). Eloir Paulo Schenkel (UFSC – Membro Titular)



Prof(a). Dr(a). Caio Mauricio Mendes de Córdova (FURB - Membro Titular)



Prof(a). Dr(a). Arício Treifinger (UFSC – Orientador(a))



Profa. Dra. Tânia Beatriz Creczynski Pasa
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Florianópolis, 31 de março de 2016.

Dedico este trabalho à minha
amada família, em especial aos
meus queridos pais, Dirceu e
Libera.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar a fé e a força necessária para enfrentar e vencer mais essa etapa da minha vida, e por guiar meus passos nessa caminhada.

Ao Pr. Dr. Arício pela orientação prestada, pela amizade, atenção e por todo o conhecimento repassado.

À direção e funcionários do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, bem como à direção e funcionários do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

À chefia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, principalmente aos do Setor de Recepção e Coleta, do Setor de Carga Viral do HIV e do Setor de Imunologia. Aos funcionários Saulo Martins, Miguel Strazzer Neto e Sandro Wopereis agradeço pela colaboração na realização deste trabalho. À Michelle Andrigueti, um agradecimento especial, também pela colaboração na realização deste trabalho, mas sobretudo pela amizade construída e pelo apoio durante todo o mestrado.

Às funcionárias do Setor de Pediatria do Hospital Universitário, em especial à Cinara Porto Pierezan, Maria Regina da Conceição e Ausinete Franz Steinbach, pela ajuda prestada durante o meu mestrado e pela amizade construída.

Aos meus colegas de mestrado pela amizade e companhia nessa caminhada.

À minha amada família por todo o amor e o apoio. À minha avó Elza, agradeço pelos seus ensinamentos e exemplos de força e perseverança, e também pelas orações. Aos meus pais Dirceu e Libera, agradeço pela educação, valores, amor e atenção dedicados, e pelas palavras de apoio nos momentos mais difíceis. Às minhas irmãs Margani e Laura, agradeço pelo companheirismo, cumplicidade e amor.

Aos meus amigos, sobretudo aos que estiveram mais próximo nessa caminhada, agradeço pelas aventuras e risadas, pela força e por compreenderem a minha ausência em certos momentos. Agradeço também às minhas colegas de apartamento, em especial à Bruna Giovana, pela alegria diária e pelos vários anos de convivência e momentos compartilhados.

A todos: muito obrigada!

“Vinte e cinco anos atrás [...] abraçar um paciente era considerado impensável; hoje, estou muito confortável dando a um paciente um abraço encorajador no final de uma visita. Para muitos [...], a epidemia da AIDS tem sido um campo de provas onde o caráter, crenças e valores são testados. Ela ensinou-nos sobre a natureza e diversidade de amor, de cerca de coragem, compaixão e carinho. Como resultado do tratamento de pacientes com HIV, muitos de nós têm amadurecido em profissionais de saúde mais hábeis do que poderíamos ter sido” Gottlieb, 2001.

RESUMO

Introdução: As infecções causadas pelo vírus da hepatite C (HCV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Devido às semelhanças existentes em relação às suas vias de transmissão, a coinfeção HCV/HIV é frequente. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência do marcador de infecção pelo vírus da hepatite C entre a população adulta soropositiva para o HIV e entre filhos de mães soropositivas para o HIV, na região metropolitana de Florianópolis, Santa Catarina.

Métodos: Um estudo transversal foi realizado com 100 crianças e adolescentes, entre 0 (zero) e 15 anos de idade, filhos de mães soropositivas para o HIV, e 100 adultos soropositivos para o HIV, com idade ≥ 18 anos, atendidos em hospitais públicos da região. Os pacientes foram entrevistados e amostras de sangue foram coletadas para a avaliação do marcador sorológico anti-HCV. A triagem do marcador anti-HCV foi realizada através da metodologia de imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA) e as amostras inicialmente reagentes foram confirmadas através da metodologia de ensaio imunoenzimático fluorescente (ELFA). **Resultados:** Nenhum caso reagente para anti-HCV foi observado na população de crianças e adolescentes filhos de mães soropositivas para o HIV. Na população adulta, soropositiva para o HIV, a prevalência de anti-HCV observada foi de 20%. Associações estatisticamente significativas foram verificadas entre prevalência do anti-HCV e forma de contágio do HIV ($p < 0,001$), tempo de diagnóstico da infecção ($p < 0,05$) e tempo de terapia antirretroviral ($p < 0,05$).

Conclusões: Apesar do maior risco de infecção pelo HCV devido à exposição ao HIV, não foram observados casos reagentes para anti-HCV entre as crianças e adolescentes estudados, enquanto entre a população adulta soropositiva para o HIV, a prevalência deste marcador foi elevada. No entanto, esta prevalência mostrou-se inferior à verificada há cerca de 15 anos em população adulta soropositiva para o HIV, da mesma região. O uso de drogas injetáveis foi o principal fator de risco associado à coinfeção HCV/HIV entre a população adulta.

Palavras-chave: Soroprevalência; Anti-HCV; Hepatite C; HIV; Coinfecção.

ABSTRACT

Introduction: The infections caused by the hepatitis C virus (HCV) and the human immunodeficiency virus (HIV) are public health problems in Brazil and worldwide. In consequence of their similar transmission routes, coinfection HCV/HIV is very common. In this way, this study aimed to determine the prevalence of the infection marker for HCV among an HIV-positive population and a population born to HIV-positive mothers, in the metropolitan region of Florianópolis, Santa Catarina. **Methods:** A cross-sectional study was conducted with 100 children and adolescents aged 0 (zero) to 15 years, born to HIV-positive mothers, and 100 HIV-positive adults over 18 years of age, attended by regional public hospitals. The patients were interviewed and blood samples collection were made for assessment of serological marker anti-HCV. Screening for anti-HCV was performed using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) and reagents samples were confirmed by enzyme-linked fluorescent assay (ELFA). **Results:** No case reagent for anti-HCV was observed on population of children and adolescents born to HIV-positive mothers. Among the HIV-positive adult population, the prevalence of anti-HCV was 20%. Statistically significant associations were observed between the results of anti-HCV and modes of infection of HIV ($p < 0.001$), infection diagnosis time ($p < 0.05$) and antiretroviral therapy time ($p < 0.05$). **Conclusions:** Despite the increased risk of HCV infection due to exposure to HIV, were not observed reagents cases for anti-HCV among children and adolescents studied, while among the HIV-positive adult population, the prevalence of this marker was high. However, this prevalence was lower than that found there about 15 years ago in HIV-positive adult population, from the same region. The injecting drug use was the major risk factor associated with coinfection HCV/HIV among the adult population.

Keywords: Seroprevalence; Anti-HCV; Hepatitis C; HIV; Coinfection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Total de casos de hepatite C notificados segundo ano no Brasil, no período de 2000 a 2014.....	28
Figura 2 – Modelo estrutural de uma partícula de HCV.....	29
Figura 3 – Genoma do HCV e o processamento da poliproteína.....	30
Figura 4 – Modelos de partículas lipovirais.....	32
Figura 5 – Entrada do HCV no hepatócito.....	33
Figura 6 – Tradução e replicação do genoma do HCV.....	36
Figura 7 – Curso sorológico da infecção pelo HCV.....	37
Figura 8 – Prevalência (%) da infecção pelo HIV na população com idade entre 15 e 49 anos.....	48
Figura 9 – Modelo estrutural do HIV.....	50
Figura 10 – Organização do genoma do HIV-1 (A) e do HIV-2 (B).....	51
Figura 11 – Ciclo de vida do HIV-1.....	53
Figura 12 – Curso natural da infecção pelo HIV.....	54
Figura 13 – Prevalência da coinfeção pelos vírus HCV e HIV de acordo com o país.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição da população de crianças e adolescentes filhos de mães soropositivas para o HIV (n = 100), de acordo com as características sócio-demográficas e econômicas.....	77
Tabela 2 – Prevalência do marcador de infecção anti-HCV na população estudada.....	78
Tabela 3 – Associações entre a soroprevalência do anti-HCV e as variáveis sócio-demográficas, econômicas, clínicas e laboratoriais, na população adulta soropositiva para o HIV (n = 100)	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC - lamivudina
ABC - abacavir
AIDS - síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês *acquired immune deficiency syndrome*)
ALT - alanina aminotransferase
anti-HCV – anticorpo contra o vírus da hepatite C
anti-HIV - anticorpo contra o HIV
ATV/r - atazanavir com ritonavir
AZT - zidovudina
bDNA - ensaio branched-DNA
CDC - Centros de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*)
cDNA - DNA complementar
CEPSH - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CLDN-1 – claudina-1
CLIA - imunoensaio quimioluminescente (do inglês *chemiluminescent immunoassay*)
CMIA - imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (do inglês *chemiluminescent microparticle immunoassay*)
CTA - Centro de Testagem e Aconselhamento
DAA - antivirais de ação direta (DAA, do inglês *direct-acting antivirals*)
DDAHV - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais
ddI - didanosina
DST - doença sexualmente transmissível
ECLIA – imunoensaio eletroquimioluminescente (ECLIA, do inglês *electrochemiluminescent immunoassay*)
EFV - efavirenz
ELFA – ensaio imunoenzimático fluorescente (do inglês *enzyme-linked fluorescent assay*)
ELISA - ensaio imunoenzimático (do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*)
FPV/r - fosamprenavir com ritonavir
GAG – glicosaminoglicano
gp120 - glicoproteína de superfície
gp41 - glicoproteína transmembrana
HAART - terapia antirretroviral altamente ativa (do inglês *highly active antiretroviral therapy*)
HBV - vírus da hepatite B (do inglês *hepatitis B virus*)

HCC – hepatocarcinoma (do inglês *hepatocellular carcinoma*)
HCV - vírus da hepatite C (do inglês *hepatitis C virus*)
HCV-RNA – ácido nucléico do HCV
HDL - lipoproteína de alta densidade (do inglês *high-density lipoprotein*)
HJG - Hospital Infantil Joana de Gusmão
HIV - vírus da imunodeficiência humana (do inglês *human immunodeficiency virus*)
HIV-RNA – ácido nucléico do HIV
HSH – homens que fazem sexo com homens
HSPG - proteoglicano de sulfato de heparano (do inglês *heparan sulfate proteoglycan*)
HTLV-III - vírus T-linfotrópico humano tipo III (do inglês *human T-cell lymphotropic virus type III*)
HU-UFSC - Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina
HAV - vírus da hepatite A (do inglês *hepatitis A virus*)
HDV - vírus da hepatite D ou Delta (do inglês *hepatitis D virus*)
HVR1 - região hipervariável 1 (do inglês *hypervariable region 1*)
IB – imunoblot
IBR - imunoblot rápido
IFI - imunofluorescência indireta
IFN- λ 3 - interferon- λ 3
IgG – imunoglobulina G
IgM – imunoglobulina M
IN – integrase
INF- α - interferon-alfa
IP - inibidores da protease
IRES - sítio interno de entrada do ribossomo (do inglês *internal ribosome entry site*)
ITRN/ITRNt - inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN - inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
LDL - lipoproteína de baixa densidade (do inglês *low-density lipoprotein*)
LDL-R - receptor de lipoproteínas de baixa densidade (do inglês *low-density lipoprotein receptor*)
LIA - imunoensaio em linha (do inglês *line immuno assay*)
LT-CD4⁺ - linfócito T CD4⁺

LTR - terminações repetitivas longas (do inglês *long terminal repeat*)
LVP - partículas lipovirais (do inglês *lipoviral particles*)
LVP/r - lopinavir com booster de ritonavir
MEIA - ensaio imunoenzimático de micropartículas (do inglês *microparticle enzyme immunoassay*)
NPC1L1 - proteína transportadora Niemann-Pick C1-like 1
NVP - nevirapina
OCLN – ocludina
OMS - Organização Mundial da Saúde
ORF - região de leitura aberta (do inglês *open reading frame*)
p17 – proteína da matriz
p24 – proteína do capsídeo
p7 – proteína do nucleocapsídeo
PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR - reação em cadeia da polimerase (do inglês *polymerase chain reaction*)
peg-INF- α - interferon-alfa peguilado
PR – protease
PVHA - pessoas vivendo com HIV/AIDS
Renageno - Rede Nacional de Genotipagem
RER - retículo endoplasmático rugoso
RIBA - ensaio de imunoblot recombinante (do inglês *recombinant immunoblot assay*)
RNAt – RNA transportador
RVS - resposta virológica sustentada
Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIV - vírus da imunodeficiência símia (do inglês *simian immunodeficiency virus*)
SIV_{cpz} - SIV do chimpanzé
SIV_{SM} - SIV do mangabeí
SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*
SRA - Síndrome Retroviral Aguda
SRBI - receptor scavenger classe B tipo I (do inglês *scavenger receptor class B type I*)
SUS - Sistema Único de Saúde
TARV – terapia antirretroviral
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento
TDF - tenofovir
TfR1 - receptor de transferrina 1 (do inglês *transferrin receptor I*)

TJ – junções apertadas (do inglês, *tight junctions*)
TM – testes moleculares
TMA - amplificação mediada por transcrição (do inglês *transcription-mediated amplification*)
TR – transcriptase reversa
UCLA - Universidade da Califórnia em Los Angeles
UDI – usuário de drogas injetáveis
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
UNODC - Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime
URL - unidades relativas de luz
UTM - Unidade de Testagem Móvel
UTR - região não traduzida (do inglês *untranslated region*)
VLDL - lipoproteína de densidade muito baixa (do inglês *very-low-density lipoprotein*)
WB – western blot

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	25
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	27
2.1	HEPATITE C.....	27
2.1.1	Histórico.....	27
2.1.2	Epidemiologia.....	27
2.1.3	Virologia.....	29
2.1.4	Ciclo de vida do HCV.....	31
2.1.5	História natural da doença.....	36
2.1.5.1	Hepatite C aguda.....	36
2.1.5.2	Hepatite C crônica.....	38
2.1.5.3	Cirrose.....	39
2.1.5.4	Hepatocarcinoma.....	40
2.1.6	Diagnóstico.....	40
2.1.7	Transmissão.....	42
2.1.8	Tratamento.....	44
2.1.9	Prevenção.....	46
2.2	INFECÇÃO PELO HIV/AIDS.....	47
2.2.1	Histórico.....	47
2.2.2	Epidemiologia.....	47
2.2.3	Virologia.....	49
2.2.4	Ciclo de vida do HIV-1.....	52
2.2.5	História natural da doença.....	53
2.2.6	Diagnóstico.....	55
2.2.7	Transmissão.....	58
2.2.8	Tratamento.....	59
2.2.9	Prevenção.....	61
2.3	COINFECÇÃO HCV/HIV.....	61
2.3.1	Epidemiologia.....	61
2.3.2	Evolução da doença.....	62
2.3.3	Tratamento.....	64
2.4	PREVALÊNCIA.....	64
3	JUSTIFICATIVA.....	67
4	OBJETIVOS.....	69
4.1	OBJETIVO GERAL.....	69
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	69
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	71
5.1	POPULAÇÃO.....	71

5.2	COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO.....	72
5.3	ANÁLISE LABORATORIAL	72
5.3.1	Ensaios qualitativos de detecção do anti-HCV	72
5.3.1.1	Imunoensaio quimioluminescente de micropartículas	73
5.3.1.2	Ensaio imunoenzimático fluorescente.....	74
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	75
5.4.1	Teste do qui-quadrado (χ^2)	75
6	RESULTADOS	77
7	DISCUSSÃO	81
7.1	CRIANÇAS E ADOLESCENTES	81
7.2	ADULTOS.....	84
7.3	CRIANÇAS E ADOLESCENTES X ADULTOS	89
8	CONCLUSÕES.....	91
	REFERÊNCIAS	93
	APÊNDICE A - Ficha de cadastro de adultos soropositivos para o HIV	121
	APÊNDICE B - Ficha de cadastro de crianças e adolescentes, filhos de mães soropositivas para o HIV... 123	

1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*) constituem um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Essas infecções apresentam distribuição universal, atingem as diversas populações e faixas etárias, e causam grande impacto nos índices de morbidade e mortalidade, bem como nos sistemas de saúde.

O vírus da hepatite B (HBV, do inglês *hepatitis B virus*) e o HIV compartilham das mesmas formas de transmissão (THIO, 2003). Essa questão já foi bastante estudada e associada à prevalência dos marcadores de infecção por ambos os vírus. Enquanto isso, o vírus da hepatite C (HCV, do inglês *hepatitis C virus*) e o HIV apresentam semelhanças e diferenças em relação às vias de transmissão. A via parenteral de exposição a sangue contaminado através do uso de drogas injetáveis é a principal forma de transmissão compartilhada por estes vírus. Já a via sexual, por exemplo, é uma das principais vias de infecção pelo HIV e na transmissão do HCV apresenta menor contribuição (AMIN et al., 2004; McCUTCHAN, 2006; WEBSTER; KLENERMAN; DUSHEIKO, 2015).

Devido às semelhanças nas vias de transmissão, a coinfeção por estes vírus é bastante comum. Logo, as doenças hepáticas crônicas, como as observadas na infecção pelo HCV, constituem hoje a segunda maior causa de mortalidade entre os indivíduos soropositivos para o HIV (THE DATA COLLECTION ON ADVERSE EVENTS OF ANTI-HIV DRUGS (D:A:D) STUDY GROUP, 2010).

O conhecimento da prevalência e dos fatores de risco da hepatite C, bem como da sua coinfeção com o HIV, é de grande importância em termos de saúde pública pois contribui para o melhor entendimento da infecção e também para a adoção de uma política de prevenção mais eficaz.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HEPATITE C

2.1.1 Histórico

A literatura aponta a existência das hepatites virais entre a população há milênios, com epidemias de icterícia relatadas na antiga Babilônia (REUBEN, 2002). No entanto, somente no século XX é que foram descobertos os primeiros agentes etiológicos das hepatites virais: o HBV (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965), o vírus da hepatite A (HAV, do inglês *hepatitis A virus*) (FEINSTONE; KAPIKIAN; PURCELL, 1973) e o vírus da hepatite D ou Delta (HDV, do inglês *hepatitis D virus*), associado à infecção pelo HBV (RIZZETTO et al., 1977).

O HCV foi descoberto em 1989 pelos pesquisadores Quim-Lim-Choo, George Kuo, Daniel Bradley e Michael Houghton, através de estudos experimentais envolvendo primatas. Após seis anos de investigação e sucessivos estudos de biologia molecular, o HCV foi determinado como o responsável por 80% a 90% das hepatites pós-transfusionais não A não B da época (CHOO et al., 1989).

2.1.2 Epidemiologia

A infecção pelo HCV está entre os maiores problemas de saúde pública no mundo. Existem mais de 185 milhões de pessoas infectadas pelo vírus, sendo que 130 a 150 milhões já estão no estágio crônico da doença. A cada ano, aproximadamente 500 mil pessoas morrem de doenças hepáticas relacionadas à infecção pelo HCV (WHO, 2015b).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em 3% a prevalência da infecção pelo HCV no mundo. Contudo, entre as diferentes regiões geográficas a prevalência do HCV apresenta variações (WHO, 2002).

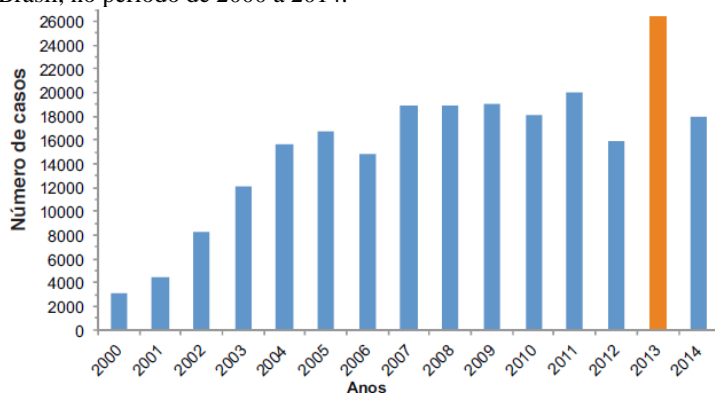
As regiões da África, do leste asiático e da Ásia central são as mais afetadas pelo vírus (WHO, 2015b), bem como a região do mediterrâneo oriental que apresenta uma prevalência de infecção pelo HCV estimada em 1% a 4,6%, chegando até 15% no Egito (WHO, 2012).

O Brasil é considerado um país de baixa endemicidade para a hepatite C. O último Estudo de Prevalência de Base Populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C, realizado entre 2005 e 2009 nas 26 capitais e no Distrito Federal, demonstrou uma prevalência do HCV de 1,38% (IC 95%; 1,12%-1,64%), na população de 10 a 69 anos de idade (BRASIL, 2012b).

As notificações no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) somaram 82.041 casos confirmados de hepatite C no período de 1999 a 2011, com a região Sul responsável por 22,3 % das notificações, ficando atrás somente da região Sudeste (67,3% das notificações). Dos 18.307 casos notificados na região Sul nesse período, 4.691 (25,6%) foram notificados no estado de Santa Catarina e, destes, 824 casos foram notificados na capital do estado, Florianópolis (BRASIL, 2012b).

O boletim epidemiológico das hepatites virais publicado pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV) mostra que o total de casos de hepatite C notificados por ano no Sinan não apresentou alteração importante entre os anos de 2004 a 2014, com exceção do ano de 2013, quando houve um aumento de aproximadamente 49% em relação à média de notificações desse período (**Figura 1**). Além disso, verificou-se que o número total de homens infectados e notificados é expressivamente maior que o de mulheres (BRASIL, 2015b).

Figura 1 – Total de casos notificados de hepatite C segundo ano no Brasil, no período de 2000 a 2014.

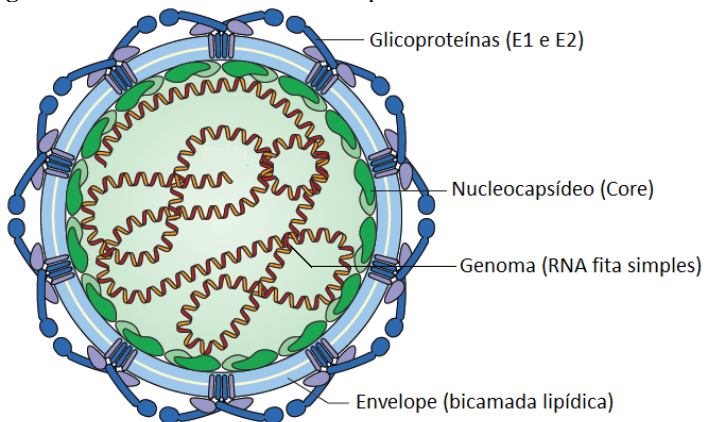


Fonte: Brasil (2015b).

2.1.3 Virologia

O HCV é um pequeno vírus RNA pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *hepacivirus*. A partícula viral é constituída de um envelope formado por uma bicamada lipídica, onde estão inseridos heterodímeros de glicoproteínas E1 e E2, e por um nucleocapsídeo composto pela proteína do core (proteína C), o qual contém no seu interior o genoma viral, correspondente a uma fita simples de RNA de polaridade positiva (**Figura 2**). Os vírions envelopados são esféricos e apresentam um diâmetro de aproximadamente 60nm (FOCACCIA, 2013; GASTAMIZA et al., 2010).

Figura 2 – Modelo estrutural de uma partícula de HCV.

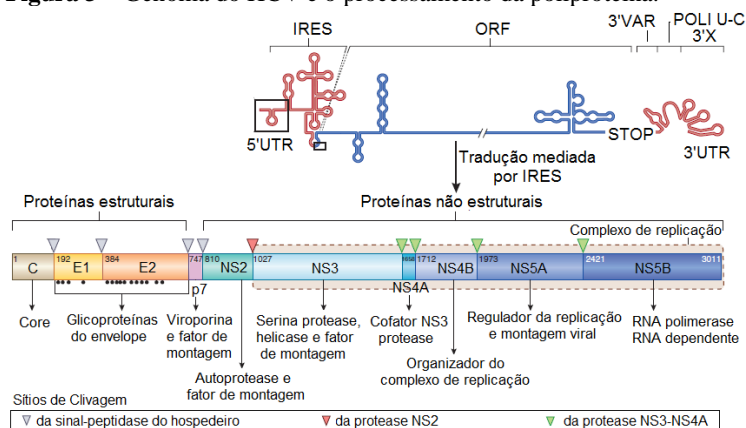


Fonte: Adaptado de: Lindenbach e Rice (2013).

O genoma viral possui aproximadamente 9.400 nucleotídeos e contém três regiões distintas (**Figura 3**). A região não traduzida na extremidade 5' ou 5'UTR (do inglês *untranslated region*) é a mais conservada de todas, entre os diferentes genótipos. Essa região contém cerca de 340 nucleotídeos localizados a montante, ou seja, antes do códon de iniciação (AUG) e possui um sítio interno de entrada do ribossomo (IRES, do inglês *internal ribosome entry site*) que dirige a iniciação da tradução da poliproteína do HCV. A longa região de leitura aberta (ORF, do inglês *open reading frame*) codifica uma poliproteína de mais de 3 mil aminoácidos que é

processada por proteases virais e celulares em 10 proteínas virais maduras, entre elas as proteínas estruturais (proteína C e as glicoproteínas E1 e E2), a proteína p7 (uma viroporina) e as proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A-NS4B e NS5A-NS5B). Já a região não traduzida na extremidade 3' ou 3'UTR é uma região curta, localizada logo após o códon de terminação, e contém uma sequência de poli U-C de comprimento variável denominada cauda 3'X. Sua interação com proteínas virais e celulares tem papel importante na iniciação da replicação do HCV (FOCACCIA, 2013).

Figura 3 – Genoma do HCV e o processamento da poliproteína.



Fonte: Adaptado de: Scheel e Rice (2013).

A sequência de nucleotídeos do genoma do HCV apresenta grande heterogeneidade, resultando em diferentes genótipos (identificados por números) e subtipos (identificados por letras: a, b, c, e assim sucessivamente). Atualmente, foram identificados 11 genótipos - sendo os genótipos 1 a 7 os principais - e 67 subtipos. Entre os genótipos, a sequência de nucleotídeos difere em torno de 30%, enquanto entre os diferentes subtipos esta sequência apresenta uma divergência mínima de 15% (MESSINA et al., 2015; SMITH et al., 2014; WHO, 2002).

A prevalência desses genótipos e subtipos apresenta variação geográfica. Os genótipos 1-3 apresentam distribuição mundial, sendo os subtipos 1a e 1b os mais comuns. O subtipo 1a predomina no Norte da Europa e na América do Norte, enquanto

o subtipo 1b no Sul e no Leste da Europa e no Japão. Juntos, esses subtipos são responsáveis por 60% das infecções a nível mundial. O genótipo 2 é menos frequente que o genótipo 1 e o genótipo 3 tem distribuição variável em diferentes países, sendo endêmico no Sudeste da Ásia. O genótipo 4 prevalece no Oriente Médio, Egito e África Central e o genótipo 5 é encontrado quase que exclusivamente na África do Sul. Já os genótipos 6-11 estão distribuídos pelo continente asiático (WHO, 2002).

No Brasil, são encontrados os genótipos 1 a 5, em diferentes frequências. O mais frequente é o genótipo 1 (64,9%), seguido do genótipo 3 (30,2%). Os genótipos 5 (0,1%), 4 (0,2%) e 2 (4,6%) apresentam as menores frequências (CAMPIOTTO et al., 2005). Enquanto isso, no estado de Santa Catarina, foram observados os genótipos 1, 2 e 3 com uma frequência de 51%, 2,9% e 46,1%, respectivamente (SILVA et al., 2007).

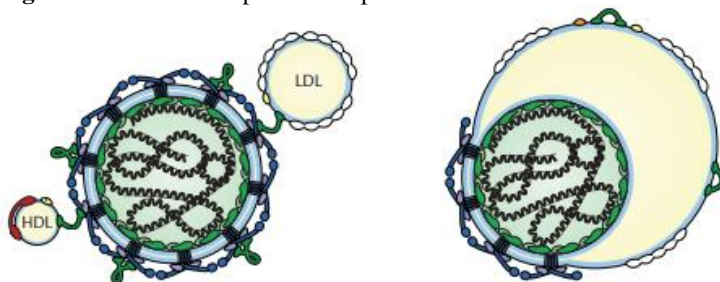
A determinação do genótipo é importante para a predição da resposta ao tratamento com antivirais. Entretanto, a influência do genótipo na patogênese da doença ainda permanece controversa (WHO, 2002). Devido à replicação imperfeita do vírus e o surgimento de pequenas e constantes mutações ocorrem, ainda, variações dentro de um mesmo genótipo e subtipos, denominadas “quasispécies”. A diversidade das quasispécies parece estar relacionada com a intensidade da resposta imunológica, uma vez que costuma ser pequena nas fases iniciais da doença e alta na doença hepática mais avançada e/ou baixa resposta terapêutica (FOCACCIA, 2013).

2.1.4 Ciclo de vida do HCV

O vírion do HCV possui como característica principal a capacidade de interagir com lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês *high-density lipoprotein*), de baixa densidade (LDL, do inglês *low-density lipoprotein*) e de densidade muito baixa (VLDL, do inglês *very-low-density lipoprotein*), formando as chamadas partículas lipovirais (LVP, do inglês *lipoviral particles*) (ANDRÉ et al., 2002; KONO et al., 2003), de característica esférica e diâmetro maior que 100 nm (**Figura 4**). Tal característica é associada com a baixa densidade flutuante apresentada pelas partículas de HCV (ANDRÉ et al., 2002). Além disso, diversas apolipoproteínas foram identificadas nas LVP, tais como apoA-1, apoB-100, apoB-48, apoC-1 e apoE

(OGDEN; TANG, 2015). Sustenta-se a ideia de que as LVP correspondem às unidades funcionalmente infecciosas do HCV (CHANG et al., 2007).

Figura 4 – Modelos de partículas lipovirais.



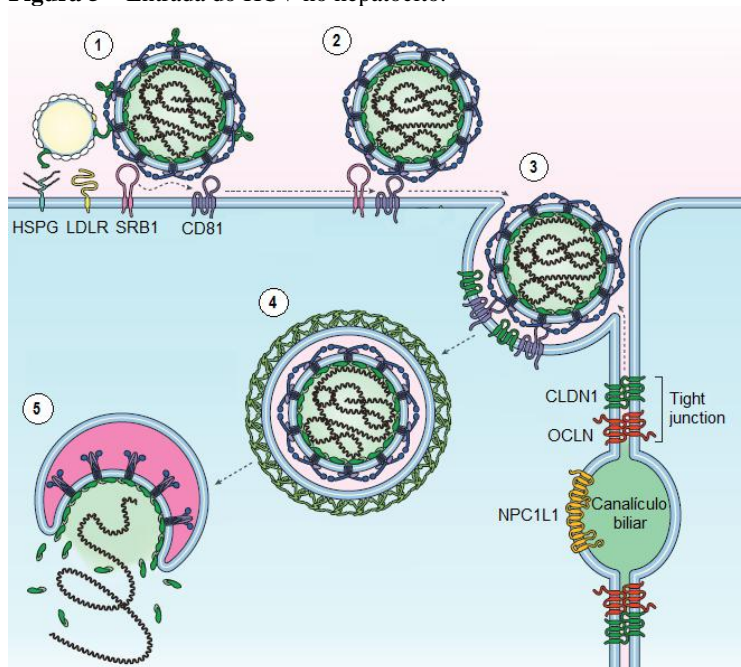
Fonte: Adaptado de: Lindenbach e Rice (2013).

O HCV é transportado pela corrente sanguínea e, uma vez nos sinusóides hepáticos, atravessa as fenestrações do endotélio sinusoidal e entra em contato com os hepatócitos (DUBUISSON; COSSET, 2014). A entrada do HCV nos hepatócitos requer uma interação com diversos receptores presentes na superfície dessas células (**Figura 5; etapa 1**). As principais moléculas reconhecidas até o momento incluem: os glicosaminoglicanos (GAGs) (BARTH et al., 2003), o receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-R, do inglês *low-density lipoprotein receptor*) (AGNELLO et al., 1999; MONAZAHIAN et al., 1999), o receptor scavenger classe B tipo I (SRBI, do inglês *scavenger receptor class B type I*) (SCARSELLI et al., 2002), a tetraspanina CD81 (PIRELI et al., 1998) e as proteínas claudina-1 (CLDN-1) (EVANS et al., 2007) e ocludina (OCLN) (PLOSS et al., 2009).

A deleção do proteoglicano de sulfato de heparano (HSPG, do inglês *heparan sulfate proteoglycan*) - um glicosaminoglicano ligado a uma proteína celular - da superfície dos hepatócitos levou à ausência de ligação do vírion às células, indicando que o HSPG medeia a ligação inicial da partícula viral à superfície do hepatócito. Além disso, demonstrou-se que essa ligação ocorre através de uma interação do HSPG com a apoE presente nas LVP (JIANG et al., 2012; OGDEN; TANG, 2015). Sugere-se que o proteoglicano sindecam-4 desempenhe essa função (LEFÈVRE et al., 2014). Outro estudo semelhante - envolvendo deleção da molécula - mostrou que o HSPG também é capaz de interagir

diretamente com as glicoproteínas E2 do envelope viral (BARTH et al., 2003).

Figura 5 – Entrada do HCV no hepatócito.



Fonte: Adaptado de: Lindenbach e Rice (2013).

Legenda: 1) Interação da LVP com os receptores de superfície da célula; 2) Translocação do complexo vírus-receptor para as junções apertadas ou *tight junctions*; 3) Interação entre CLCN-1 e CD81; 4) Endocitose do vírus mediada por clatrina; 5) Fusão da membrana viral em pH baixo e liberação do material genômico no citoplasma da célula.

A interação inicial vírus-célula também é mediada pelo receptor LDL-R (AGNELLO et al., 1999; LINDENBACH; RICE, 2013) que atua como um co-receptor do HCV através da sua interação com a apo-E presente nas LVP (OWEN et al., 2009).

O processo de fixação e entrada do HCV continua com a ligação do mesmo ao SRBI. Este co-receptor interage inicialmente com as lipoproteínas associadas ao vírus e promove a transferência dos lipídeos presentes na LVP (MAILLARD et al., 2006; THI et al., 2012). Sugere-se que essa atividade de

transferência leva à modificação da composição lipídica da LVP, expondo a região hipervariável 1 (HVR1, do inglês *hypervariable region 1*) das glicoproteínas E2 - que corresponde ao sítio de ligação da tetraspanina CD81 - e facilitando a formação do complexo vírus-receptor (DUBUISSON; COSSET, 2014; THI et al., 2012). Outra possibilidade é de que a própria interação de SRBI com E2 expõe a região HVR1 para ligação com CD81 (BANKWITZ et al., 2010).

A interação entre CD81 e glicoproteínas E2 promove a translocação do complexo vírus-receptor para as junções apertadas (TJ, do inglês *tight junctions*) (**Figura 5; etapa 2**) (OGDEN; TANG, 2015). A proteína CLDN-1 localizada nas TJ é um cofator de entrada para o HCV (EVANS et al., 2007). CLDN-1 interage com CD81 e facilita a entrada do vírus (**Figura 5; etapa 3**) (HARRIS et al., 2008; HARRIS et al., 2010) que ocorre via endocitose mediada por clatrina (**Figura 5; etapa 4**) (BLANCHARD et al., 2006). Em estudo recente demonstrou-se que a partícula viral também interage com CLDN-1, através do complexo de glicoproteínas E1/E2 (DOUAM et al., 2014). Já o papel específico da OCLN - outra proteína da TJ que atua como cofator na entrada do HCV - não está totalmente compreendido. No entanto, estudos sugerem sua participação nas etapas posteriores à ligação do HCV aos receptores (BENEDICTO et al., 2009; SOURISSEAU et al., 2013).

Além disso, demonstrou-se que o receptor de transferrina 1 (TfR1, do inglês *transferrin receptor 1*) - que atua na absorção do ferro - e a proteína transportadora Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) - que atua na absorção do colesterol - também estão envolvidos no processo de entrada do HCV no hepatócito (MARTIN; UPRICHARD, 2013; SAINZ et al., 2012). Sugere-se que TfR1 está envolvido em um evento pós-ligação do vírus à tetraspanina CD81 e pode estar envolvido na internalização da partícula (MARTIN; UPRICHARD, 2013). No entanto, o mecanismo e o papel preciso desses novos fatores de entrada celular ainda não foram completamente esclarecidos.

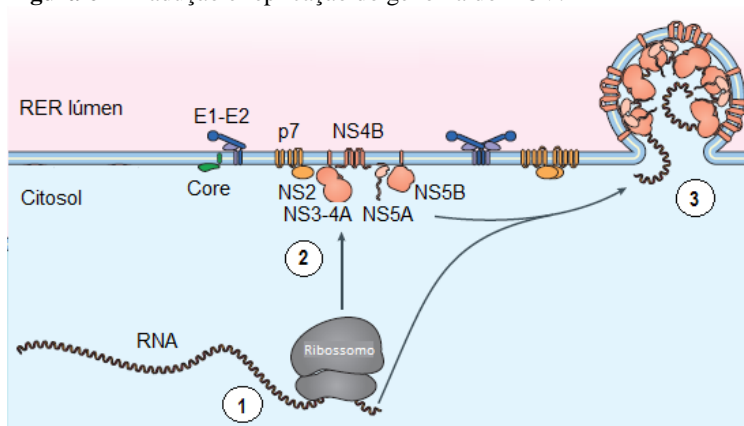
Após a entrada, ocorre uma fusão entre a membrana viral e a membrana do endossomo, liberando o material genômico no citoplasma (**Figura 5; etapa 5**) (OGDEN; TANG, 2015). Sugere-se que as glicoproteínas do envelope viral, na presença do pH baixo, facilitam o processo de fusão (LAVILLETTE et al., 2007).

Uma vez no citosol, o genoma é transportado para o retículo endoplasmático rugoso (RER) onde a tradução é iniciada (**Figura 6; etapa 1**) via IRES localizado na região 5'UTR do genoma. A poliproteína de cadeia longa, proveniente da tradução da região ORF, é então clivada para produzir as proteínas virais maduras (**Figura 6; etapa 2**). As proteínas estruturais (core e glicoproteínas E1 e E2) e a proteína p7 são processadas por uma sinal-peptidase do hospedeiro presente no RER. Já as demais proteínas não-estruturais (NS2, NS3, NS4A-NS4B e NS5A-NS5B) são processadas por proteases virais (BARTENSCHLAGER; COSSET; LOHMANN, 2010; MORADPOUR; PENIN; RICE, 2007). A proteína NS2, uma cisteína protease, atua promovendo sua própria clivagem da proteína NS3. Enquanto isso, a proteína NS3, uma serina protease, promove sua própria clivagem da proteína NS4A, e também a clivagem da junção entre essa última e NS4B. Ocorre então a associação de NS4A e NS3 para formar o complexo protease NS3/4A que media a clivagem das junções NS4B/5A e NS5A/5B (DUBUISSON; COSSET, 2014).

Após a tradução, ocorre a formação do complexo de replicação associado à membrana composto pelas proteínas NS3/4A, NS4B, NS5A e NS5B (**Figura 6; etapa 3**). Esta última apresenta função de RNA polimerase RNA dependente (ou RNA replicase) e é a principal enzima na síntese do RNA. A replicação da fita de RNA positiva ocorre a partir de uma fita de RNA negativa. Os RNAs nascentes são traduzidos para formar novas proteínas virais e servem como modelos de RNA para dar continuidade à replicação e à formação de novos vírions infecciosos (DUBUISSON; COSSET, 2014).

Na etapa de montagem dos novos vírions, o RNA genômico e as proteínas do core se unem para formar o nucleocapsídeo. Essa estrutura é transportada em vesículas citoplasmáticas, passando pelo complexo de Golgi onde unem-se as demais partículas e sofrem exocitose e liberação das células hepáticas (FOCACCIA, 2013).

Figura 6 – Tradução e replicação do genoma do HCV.



Fonte: Adaptado de: Lindenbach e Rice (2013).

Legenda: 1) Tradução do genoma de RNA; 2) Produção das proteínas virais maduras; 3) Replicação do RNA pelo complexo de replicação associado à membrana.

2.1.5 História natural da doença

A hepatite C pode variar desde a forma aguda de gravidade leve à moderada com duração de algumas semanas até a forma crônica grave que persiste ao longo da vida (WHO, 2015b).

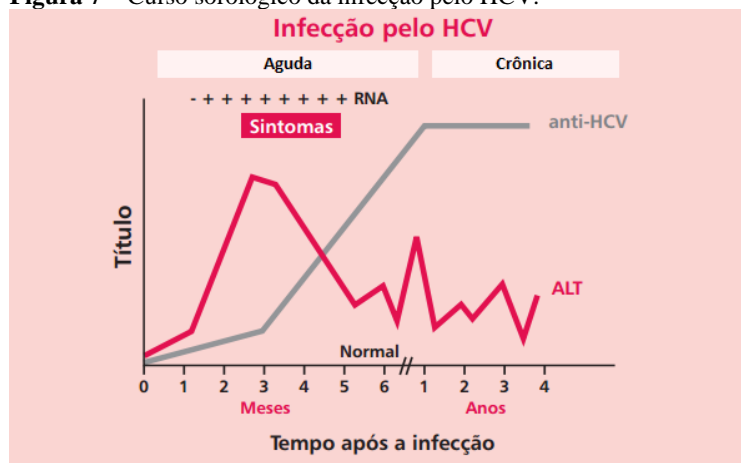
2.1.5.1 Hepatite C aguda

A hepatite C aguda geralmente é assintomática. Entretanto, 15-30% dos pacientes infectados apresentam sintomas iniciais (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013) como febre e dor muscular, e outros sintomas como: náusea e vômitos, anorexia, fadiga, letargia, dor ou desconforto no quadrante superior direito ou na região abdominal, icterícia (cerca de 20% dos casos) e colúria (ORLAND; WRIGHT; COOPER, 2001; WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Devido à sintomatologia geralmente leve e inespecífica a hepatite passa despercebida na maioria dos casos e quando assintomática é ainda mais difícil de identificar (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

O quadro sintomático inicia dentro de 5-12 semanas após a exposição e dura entre 2 a 12 semanas (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013; ORLAND; WRIGHT; COOPER,

2001). Dentro de duas semanas após a exposição o ácido nucléico do HCV (HCV-RNA) já pode ser detectado no soro. No entanto, seus níveis podem variar muito, tornando-se negativos e reaparecendo novamente. Entre oito e dez semanas ocorre o aumento nos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) em até 10 a 20 vezes o limite superior normal. Já os anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) aparecem em níveis detectáveis na circulação sanguínea em torno de 12 semanas (Figura 7) (FARCI et al., 1991; LINGALA; GHANY, 2015).

Figura 7 – Curso sorológico da infecção pelo HCV.



Fonte: Adaptado de: Brasil (2008).

Vários são os fatores que podem determinar a resposta aguda, tais como: genética do hospedeiro, gênero, resposta imune fraca, imunossupressão pelo uso de corticosteróides, coinfeção pelo HIV, desenvolvimento de icterícia, severidade da doença aguda e forma de infecção (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

Os fatores genéticos do hospedeiro estão relacionados à presença de certos polimorfismos a montante do gene *IL28B* que codifica o interferon- $\lambda 3$ (IFN- $\lambda 3$), envolvido no controle viral. Dentre os diferentes genótipos de *IL28B*, o genótipo rs12979860 CC demonstrou-se favorável ao *clearance* espontâneo do HCV. Enquanto isso, indivíduos que apresentam os genótipos desfavoráveis rs12979860 CT ou rs12979860 TT são menos propensos a atingir a resolução espontânea da doença (THOMAS

et al., 2009; TILLMANN et al., 2010). Além disso, nos indivíduos com genótipos desfavoráveis, a presença de icterícia na fase aguda foi associada a uma maior chance de *clearance* espontâneo do HCV quando comparado com os indivíduos que não apresentaram o sintoma (TILLMANN et al., 2010). Quanto ao fator gênero, uma revisão sistemática mostrou um percentual de *clearance* espontâneo maior entre as mulheres (em torno de 40%) em comparação com os homens (19%) (MICALLEF; KALDOR; DORE, 2006).

Já os fatores relacionados ao vírus que estão associados com uma maior probabilidade de *clearance* viral espontâneo incluem: infecção pelo genótipo 1 do HCV e reduzida ocorrência das quasipécies (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013; HARRIS et al., 2007; RAY et al., 1999).

A resolução espontânea da infecção é observada em 15% a 45% dos indivíduos nesta fase da doença. Os 55% a 85% restantes que não conseguem eliminar o vírus nos primeiros seis meses da infecção evoluem para a forma crônica da doença. A hepatite fulminante também pode ocorrer, porém é rara e atinge menos de 1% dos indivíduos (LINGALA; GHANY, 2015).

2.1.5.2 Hepatite C crônica

Nessa fase da doença, a maioria dos indivíduos segue com HCV-RNA positivo e a chance de resolução espontânea é relativamente rara, apesar de possível. Um estudo de coorte de base populacional envolvendo 435 portadores crônicos do HCV observou uma eliminação espontânea do HCV-RNA sérico em 16 indivíduos (3,7%), durante o período de seguimento de 7,2 anos, encontrando uma incidência de eliminação de 0,5%/ano/pessoa, o que significa que, no período de um ano, 0,5% das pessoas infectadas podem eliminar o HCV-RNA (WATANABE et al., 2003). Os pacientes crônicos assintomáticos costumam apresentar HCV-RNA sérico não reagente pelos testes comerciais. No entanto, comumente persistem pequenas quantidades deste marcador (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

A hepatite C crônica é caracterizada por uma inflamação hepática persistente, com evolução lenta e risco de progressão para fibrose, podendo levar aos estágios avançados de doença hepática como cirrose, falência hepática e hepatocarcinoma (HCC, do inglês *hepatocellular carcinoma*) (WESTBROOK;

DUSHEIKO, 2014). Esse risco de progressão para fibrose aumenta em decorrência de fatores relacionados ao hospedeiro como idade avançada no momento da infecção, duração da infecção, gênero masculino, consumo de álcool >50 g/dia, modo de infecção pelo HCV, coinfeção pelo HIV (THEIN et al., 2008), coinfeção pelo HBV (SAGNELLI et al., 2004), diabetes (RATZIU et al., 2003), resistência à insulina (HUI et al., 2003), obesidade e esteatose (HOURIGAN et al., 1999; LEANDRO et al., 2006). Já a relação entre progressão para fibrose e fatores relacionados ao vírus, como genótipo e níveis de HCV-RNA, permanece inconclusiva (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013).

O estágio de fibrose mostrou ser um bom preditor da evolução para cirrose. Dessa forma, o monitoramento da progressão da fibrose é importante para avaliar o curso da hepatite crônica (LINGALA; GHANY, 2015; YANO et al., 1996). Alternativamente à biópsia hepática, que é um método invasivo e de alto custo, existem preditores não-invasivos da fibrose que podem ser utilizados, sendo eles: marcadores séricos (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase, contagem de plaquetas, bilirrubinas, haptoglobina, apolipoproteína A1, alfa-2-macroglobulina, entre outros) combinados com modelos matemáticos, elastografia transitória hepática ou fibroelastografia, e exames de imagem. No entanto, entre as limitações desses métodos estão a baixa acurácia para determinar estágios intermediários da fibrose, a interferência de diversos fatores extra-hepáticos e baixa especificidade (CASTÉRA et al., 2009; SCHIAVON; NARCISO-SCHIAVON; CARVALHO-FILHO, 2014).

2.1.5.3 Cirrose

Estima-se que 10% a 20% dos pacientes evoluem para cirrose dentro de 20-30 anos pós-infecção (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014). Uma vez instalado o quadro de cirrose, o risco de descompensação aumenta, podendo ocorrer icterícia, ascite, varizes hemorrágicas e encefalopatia hepática. Na descompensação, a necessidade de transplante hepático aumenta, assim como o risco de morte (LINGALA; GHANY, 2015). Um estudo de coorte longitudinal retrospectivo envolvendo 384 pacientes cirróticos estimou uma probabilidade de

desenvolvimento de cirrose descompensada de 12% em 3 anos, 18% em 5 anos e 29% em 10 anos após o diagnóstico. A probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico de cirrose compensada foi de 96% em 3 anos, 91% em 5 anos e 79% em 10 anos, indicando uma expectativa de vida relativamente longa. No entanto, em caso de cirrose descompensada a probabilidade de sobrevivência caiu para 50% em 5 anos após o diagnóstico (FATTOVICH et al., 1997).

Na presença de cirrose, o risco anual de desenvolver uma descompensação hepática é de 3%-6%. Na presença de qualquer descompensação, o risco anual de morte fica entre 15% e 20% (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

2.1.5.4 Hepatocarcinoma

Pela sua capacidade de induzir fibrose e, eventualmente, cirrose hepática, a infecção pelo HCV aumenta em 15 a 20 vezes o risco de desenvolver HCC quando comparado com indivíduos sem a doença. Estima-se que 1% a 3% dos portadores do HCV não cirróticos evoluem para HCC em cerca de 30 anos, enquanto em portadores cirróticos essa estimativa é de 1% a 4% (EL-SERAG, 2012).

Fatores relacionados ao hospedeiro como idade ≥ 56 anos, gênero masculino e consumo de álcool em altos níveis aumentam o risco de desenvolver HCC relacionado à infecção por HCV (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013; HAMADA et al., 2002).

2.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico das hepatites virais é realizado através da identificação do seu agente etiológico, uma vez que não existem manifestações clínicas padrões para os diferentes agentes e os exames bioquímicos de função hepática não são específicos (BRASIL, 2008).

Em geral, os agentes virais podem ser identificados por métodos diretos, que incluem o seu isolamento e a detecção, quantificação ou caracterização de componentes das suas partículas, tais como antígenos e ácidos nucleicos; e indiretos, que detectam anticorpos produzidos em resposta à infecção (LI; LO, 2015).

No caso da hepatite C, o diagnóstico atual da infecção, seja ela presente ou passada, é baseado na detecção do anti-HCV em amostras de sangue total, soro, plasma ou fluido oral, através de testes sorológicos; e/ou na detecção e quantificação do HCV-RNA, em amostras de soro ou plasma, através de testes de biologia molecular (BRASIL, 2015c; CALVARUSO; CRAXÌ, 2012).

Os testes sorológicos são utilizados no rastreamento, triagem e/ou diagnóstico inicial da infecção pelo HCV. Para isso, são empregadas técnicas de imunoensaio (MUKHERJEE et al., 2015). Os principais imunoensaios utilizados são: o ensaio imunoenzimático (ELISA, do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*), ensaios luminescentes como o imunoensaio quimioluminescente (CLIA, do inglês *chemiluminescent immunoassay*) e o imunoensaio eletroquimioluminescente (ECLIA, do inglês *electrochemiluminescent immunoassay*), e os ensaios imunocromatográficos simples (testes rápidos) (BRASIL, 2015c).

Quatro gerações de ELISA foram desenvolvidas até hoje. Desde a década de 90, com o surgimento do ELISA de primeira geração (não mais utilizado na prática clínica) até os dias atuais com o desenvolvimento do ELISA de quarta geração, diferentes proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos utilizados como antígenos de captura foram sendo incorporados aos ensaios. Assim, de uma geração para a outra, observou-se um aumento significativo na sensibilidade e especificidade dos ensaios, uma redução na “janela sorológica” e uma redução na taxa de falso-positivos (BRANDÃO et al., 2001; MARWAHA; SACHDEV, 2014). Adicionalmente aos testes ELISA de rastreamento da infecção, o ensaio de imunoblot recombinante (RIBA, do inglês *recombinant immunoblot assay*) era utilizado como teste suplementar para confirmação da infecção pelo HCV em casos inicialmente reagentes para anti-HCV pela metodologia ELISA. No entanto, o bom desempenho dos testes ELISA de terceira geração tornou o RIBA obsoleto e o seu uso foi interrompido (CLOHERTY et al., 2016; PAWLITSKY et al., 1998).

Os testes rápidos são de execução simples e rápida (podendo ser realizados em até 30 minutos), e não necessitam de estrutura laboratorial. O emprego destes como testes de triagem visa ampliar o diagnóstico da infecção pelo HCV e é recomendado para testagens presenciais, locais sem infraestrutura

laboratorial, laboratórios que realizam pequenas rotinas, Centros de Testagem e Aconselhamento (CTAs), Unidades de Testagem Móveis (UTMs), entre outras situações. Enquanto isso, os demais imunoenaios são empregados estritamente no ambiente laboratorial (BRASIL, 2015c).

Atualmente, a confirmação dos casos de infecção pelo HCV é realizada através dos testes de biologia molecular (BRASIL, 2015c; CALVARUSO; CRAXI, 2012). Esses testes incluem: técnicas de amplificação de alvos específicos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) e a amplificação mediada por transcrição (TMA, do inglês *transcription-mediated amplification*); técnicas de amplificação de sinal, como a hibridização e o ensaio branched-DNA (bDNA); e técnicas de sequenciamento (CHEVALIEZ; RODRIGUEZ; PAWLOTSKY, 2012).

As recomendações existentes são de que a detecção e/ou quantificação do HCV-RNA seja realizada após positividade no teste sorológico para anti-HCV com a finalidade de estabelecer o diagnóstico de infecção aguda ou crônica, como parte da avaliação para o início do tratamento da infecção e para confirmar resultados sorológicos indeterminados, em especial em pacientes imunossuprimidos (BRASIL, 2014d; WHO, 2014).

Alternativamente, a detecção do antígeno core do HCV através de um imunoensaio também pode ser utilizado para confirmar o resultado da pesquisa de anticorpos, uma vez que indica presença de infecção ativa (BRASIL, 2015c).

Em crianças com idade inferior a 18 meses nascidos de mães sabidamente positivas para o HCV, não são recomendados testes que realizam pesquisa de anticorpos uma vez que o anti-HCV do tipo IgG pode atravessar a placenta e, até essa idade, as crianças podem apresentar anticorpos adquiridos passivamente das mães. Nesse caso, deve-se empregar diretamente um teste de biologia molecular. Após essa idade, o diagnóstico em crianças e adolescentes é realizado utilizando-se os mesmos ensaios recomendados para os adultos (BRASIL, 2015c; MACK et al., 2012).

2.1.7 Transmissão

Logo após a descoberta do HCV como agente etiológico das hepatites não A não B, foram identificados os principais

fatores de risco para a infecção da época: as transfusões de sangue e hemoderivados de doadores infectados e o uso de drogas injetáveis. Outros fatores de risco reconhecidos foram a exposição ocupacional a sangue contaminado por acidentes com perfurocortantes, o sexo desprotegido e com múltiplos parceiros, o transplante de órgãos provenientes de doadores infectados e a transmissão vertical, da mãe para o filho (ALTER, 2011; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1998).

O HCV é transmitido principalmente pela via parenteral e, atualmente, o uso de drogas injetáveis e o compartilhamento ou reutilização de agulhas e seringas são as formas mais comuns de transmissão (WEBSTER; KLENERMAN; DUSHEIKO, 2015). Isso porque em 1990 teve início o processo de triagem das amostras de sangue de doadores para detecção de marcadores substitutos para hepatite C e posteriormente de anti-HCV, removendo as transfusões e transplantes da lista das principais fontes de infecção pelo vírus (ALTER, 2011; DONAHUE et al., 1992). No Brasil, a triagem sanguínea para detecção de anti-HCV tornou-se obrigatória nos bancos de sangue em 1993 (BRASIL, 1993).

As estimativas existentes são de que as práticas inseguras de injeções relacionadas a cuidados de saúde são responsáveis por dois milhões de infecções por HCV ao ano, e podem responder por 40% do total de infecções pelo HCV no mundo todo (HAURI; ARMSTRONG; HUTIN, 2004).

A transmissão sexual do HCV é assunto bastante discutido entre a comunidade científica e um dos aspectos mais controversos da epidemiologia da hepatite C. As taxas de transmissão variam de acordo com o tipo de relacionamento, se heterossexual ou homossexual, e as práticas sexuais entre os parceiros (GORGOS, 2013). Pessoas em relacionamentos duradouros e monogâmicos apresentam menor risco de infecção pelo HCV (0% a 0,6% ao ano), enquanto que entre pessoas com múltiplos parceiros ou que mantêm relações sexuais com parceiros que apresentam risco de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) esse risco é maior (0,4% a 1,8% ao ano) (TERRAULT, 2002). Entre relações heterossexuais a incidência de infecção pelo HCV mostrou-se baixa, variando entre 2,3 a 12,0 casos a cada 1.000 pessoas por ano (GORGOS, 2013). Tem sido observado um aumento na infecção por HCV entre homens

que fazem sexo com homens (HSH), principalmente entre os soropositivos para o HIV, desde a década de 90. Em 2007, a incidência de infecção pelo HCV estava entre 23,4 a 51,1 casos a cada 1.000 pessoas/ano (van der HELM et al., 2011). Fatores como a coinfeção pelo HIV, práticas sexuais que resultam em lesão da mucosa e exposição ao sangue, presença de DSTs, especialmente as ulcerativas, sexo anal desprotegido e sexo casual/com múltiplos parceiros têm sido associados com a transmissão do HCV entre essa população (GORGOS, 2013).

A transmissão vertical, durante o parto, é bem menos freqüente na hepatite C, mas pode ocorrer. No entanto, não está comprovada a transmissão do HCV através do aleitamento materno, devendo esta prática ser evitada quando da existência de fissuras no seio que propiciem a passagem de sangue (BRASIL, 2005).

2.1.8 Tratamento

O tratamento tem como principal objetivo curar a infecção pelo HCV e, por conseguinte, diminuir a incidência de complicações da infecção crônica pelo vírus, aumentar a expectativa e a qualidade de vida do paciente, e reduzir a transmissão do vírus entre a população (BRASIL, 2015d; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2015).

A cura da infecção pelo HCV é observada em mais de 90% dos pacientes que atingem a situação de Resposta Viroológica Sustentada (RVS), definida por HCV-RNA indetectável em 12 ou 24 semanas após a conclusão do tratamento. Em pacientes não cirróticos, a RVS está geralmente associada com a resolução da doença hepática. Já em pacientes com cirrose instalada a RVS não remove, mas diminui o risco de desenvolver complicações como falência hepática e hipertensão portal (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2015; van der MEER et al., 2012).

Inicialmente, o tratamento da hepatite C baseava-se no uso combinado dos antivirais interferon-alfa (INF- α) convencional ou interferon-alfa peguilado (peg-INF- α), 2a ou 2b, ambos por via subcutânea, com ribavirina, por via oral, durante 24 ou 48 semanas. O primeiro, INF- α , trata-se de uma citocina envolvida na resposta imune inata do hospedeiro. Quando ligado a uma

molécula de polietilenoglicol (ou seja, na forma de peg-INF- α) apresenta ação prolongada, elevada velocidade de absorção, maior tempo de meia-vida e *clearance* reduzido. Já a ribavirina é um análogo de nucleosídeo (BRASIL, 2011; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2011). As taxas de RVS alcançadas através desse regime eram baixas para o genótipo 1 (entre 40% a 50%), intermediárias para o genótipo 4, e altas (até ~80%) para os genótipos 2, 3, 5 e 6, sendo maior para o genótipo 2 (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2015).

Posteriormente, a primeira geração de antivirais de ação direta (DAA, do inglês *direct-acting antivirals*), sendo eles boceprevir e telaprevir, foram incorporados ao esquema terapêutico para tratamento da infecção pelo genótipo 1 do HCV (BRASIL, 2012a). Eles são classificados como inibidores de protease e têm como alvo a serina protease NS3-4A do HCV. Ambos são administrados por via oral e essa administração deve ser combinada com peg-INF- α e ribavirina, constituindo uma terapia tripla. Esse novo regime aumentou as taxas de RVS em pacientes infectados pelo genótipo 1 e virgens de tratamento para 65% a 75% (BACON et al., 2011; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2015; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011).

Recentemente, o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para hepatite C e coinfeções do Ministério da Saúde optou por descontinuar o uso dos DAA de primeira geração (boceprevir e telaprevir), mantendo apenas os tratamentos já iniciados com esses medicamentos. Ao mesmo tempo, três novos DAA de administração oral foram inseridos no esquema terapêutico de tratamento da hepatite C oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS): o sofosbuvir, um análogo nucleotídeo que inibe a RNA-polimerase do HCV; o simeprevir, um inibidor de protease de segunda geração; e o daclatasvir, um inibidor da NS5A do HCV. Essa alteração busca simplificar o tratamento da infecção, diminuir o tempo de tratamento para 12 a 24 semanas, diminuir os efeitos adversos, aumentar a eficácia e diminuir a necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento. Além disso, permite que o tratamento de pacientes coinfectados com o HIV seja realizado de forma análoga ao de mono infectados pelo HCV (BRASIL, 2015d). Cada um destes novos medicamentos pode ser utilizado em

combinação com ribavirina e/ou peg-INF- α (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2015). As decisões de tratamento são guiadas pelo grau de lesão hepática e o genótipo do vírus (BRASIL, 2015d).

2.1.9 Prevenção

Apesar dos esforços crescentes na pesquisa e desenvolvimento de uma vacina para prevenir a infecção pelo HCV, ela ainda não está disponível. Desse modo, a prevenção da infecção concentra-se em ações que visam reduzir o risco de exposição ao vírus. Essas ações dependem das vias de transmissão e das diferentes populações afetadas.

As recomendações da OMS voltadas à prevenção de infecções pelo HCV relacionadas a cuidados de saúde incluem: a higiene adequada das mãos e uso de luvas, o manuseio e descarte seguro de resíduos e materiais perfurocortantes, a limpeza segura dos equipamentos, a triagem das amostras sanguíneas de doadores, a melhoria do acesso a sangue e hemoderivados seguros, e a formação dos profissionais da saúde. Para a população usuária de drogas injetáveis recomenda-se: a vacinação contra hepatite B o mais rápido possível, com práticas de incentivo à realização do esquema vacinal completo; a oferta de seringas e agulhas estéreis; a oferta de terapia para tratamento da dependência de opióides; e o incentivo à aderência ao tratamento da infecção pelo HCV. Essas ações devem estar associadas às intervenções de prevenção, cuidado e tratamento da infecção pelo HIV. No caso da transmissão sexual, a prevenção concentra-se em: promover o uso de preservativos de forma correta e contínua; realizar a triagem rotineira para HCV em profissionais do sexo nos locais de alta prevalência; e aumentar o acesso de pessoas vulneráveis a serviços médicos e sociais (WHO, 2014).

Devido ao pouco conhecimento referente à transmissão vertical, métodos para prevenção dessa infecção não têm sido desenvolvidos (WEBSTER; KLENERMAN; DUSHEIKO, 2015; WHO, 2014).

2.2 INFECÇÃO PELO HIV/AIDS

2.2.1 Histórico

A história da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS, do inglês *acquired immune deficiency syndrome*), começou oficialmente em 1981, nos Estados Unidos, com a publicação de um relato de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, todos em jovens homossexuais do sexo masculino, identificados no Centro Médico da Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1981). A infecção por este agente era rara e ocorria apenas em indivíduos imunossuprimidos. Em 1982, o Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*) definiu o termo “AIDS” para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1982). Em 1983, o grupo de pesquisa liderado pelo cientista Luc Montagnier, do Instituto Pasteur, na França, isolou um retrovírus de um paciente com AIDS (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983). No ano seguinte, a equipe do pesquisador Robert Charles Gallo, do Instituto Nacional do Câncer, nos Estados Unidos, identificou o agente causador da doença, inicialmente denominado de vírus T-linfotrófico humano tipo III (HTLV-III, do inglês *human T-cell lymphotropic virus type III*) (GALLO et al., 1984), o qual mais tarde viria a ser nomeado de HIV-1. Com o surgimento dos métodos diagnósticos estudos encontraram positividade para o vírus HIV em uma amostra constituída de uma mistura de vários soros que datava de 1959 (NAHMIAS et al., 1986).

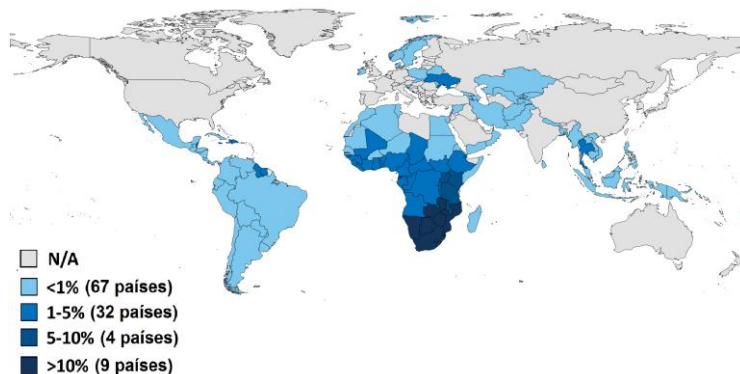
2.2.2 Epidemiologia

Em 2014, cerca de 36,9 milhões de pessoas no mundo apresentavam positividade para o HIV e 1,2 milhões de pessoas morreram por causas relacionadas à infecção. Do total de pessoas vivendo com o HIV, 17,1 milhões não sabem que são portadoras do vírus. Até junho de 2015, 22 milhões de pessoas não tinham acesso ao tratamento, incluindo 1,8 milhões de crianças (UNAIDS, 2015; WHO, 2015c).

Até o fim de 2013, a prevalência mundial da infecção pelo HIV na população com idade entre 15 e 49 anos era estimada em 0,8% (WHO, 2013). No entanto, conforme demonstrado pela UNAIDS (2015?), essa prevalência varia consideravelmente entre países e regiões (**Figura 8**). Além disso, em diversos países não existem dados disponíveis sobre a prevalência da infecção, provavelmente porque a prevalência é baixa ou porque ela não é estudada.

A região africana apresenta as maiores prevalências da infecção pelo HIV, principalmente nos países do sul da região, com valores chegando a 25,2% (23,9-26,3) na Botswana e 18,9% (17,9-19,9) na África do Sul (UNAIDS, 2015?). A África Subsaariana abriga 69% da população mundial de soropositivos para o HIV (WHO, 2015c). Nessa região, 1,4 milhões de pessoas tornaram-se portadoras do HIV em 2014, e 790 mil morreram em decorrência da doença (UNAIDS, 2015).

Figura 8 – Prevalência (%) da infecção pelo HIV na população com idade entre 15 e 49 anos.



Fonte: Adaptado de: Kaiser Family Foundation (2015).

Nota: Dados estimados. Baseado na UNAIDS.

No Brasil, a prevalência do HIV na população em geral é estimada em aproximadamente 0,4%. Dos 798.366 casos de AIDS notificados no Brasil durante o período de 1980 até junho de 2015, 65,0% foram registrados em homens e 35,0% em mulheres e, quanto à faixa etária, os casos concentram-se nos indivíduos com idade entre 25 e 39 anos, para ambos os sexos. Além disso, do total de casos notificados, 20,0% concentra-se na

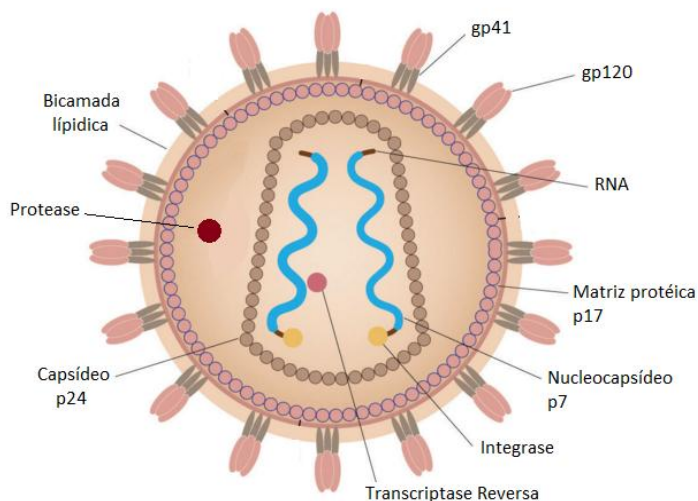
região Sul, que fica atrás somente da região Sudeste, com 53,8% dos casos (BRASIL, 2015e). Do total de notificações ocorridas nesse período em Santa Catarina, 6.646 casos de AIDS foram notificados em Florianópolis, sendo 64,9% do gênero masculino (BRASIL, 2015a).

Ao fim de 2014, mais da metade (52%) dos brasileiros vivendo com AIDS identificados estavam sob tratamento. E desde 1980 até dezembro desse mesmo ano, a epidemia da AIDS levou 290.929 pessoas a óbito no país (BRASIL, 2015e).

Vale ressaltar que a vigilância epidemiológica da infecção pelo HIV no Brasil era baseada na notificação compulsória dos casos de AIDS, realizada desde 1980 (BRASIL, 2013a). Alguns estados e municípios realizavam também a notificação dos casos de infecção pelo HIV. A partir de junho de 2014, com a publicação da Portaria nº 1.271 pelo Ministério da Saúde, a notificação adicional dos casos confirmados de infecção por HIV passou a ser obrigatória em todo o território nacional (BRASIL, 2014a). Com relação aos casos diagnosticados com data anterior à publicação desta portaria, esses são notificados à medida que comparecem à rede de serviços de saúde (BRASIL, 2015e).

2.2.3 Virologia

O HIV é um vírus RNA pertencente à família *Retroviridae* e ao gênero *Lentivirus*. Suas partículas maduras são esféricas e apresentam aproximadamente 100 nm de diâmetro (**Figura 9**). Elas são formadas por uma bicamada lipídica derivada da membrana da célula do hospedeiro, na qual estão inseridas estruturas em forma de espículas que correspondem a trímeros de heterodímeros formados por associação não covalente entre a glicoproteína de superfície (gp120) e a glicoproteína transmembrana (gp41) (TURNER; SUMMERS, 1999; ZHU et al., 2006). Internamente, associada à bicamada lipídica, existe a matriz protéica constituída pela proteína p17 que envolve um capsídeo cônico, constituído pelas proteínas p24. Dentro do capsídeo, encontram-se a proteína do nucleocapsídeo p7 associada ao genoma viral, o RNA transportador (RNAt), as proteínas acessórias (Vif, Vpr e Nef) e as enzimas virais, sendo elas: protease (PR), transcriptase reversa (TR) e integrase (IN) (FOCACCIA, 2009; TURNER; SUMMERS, 1999).

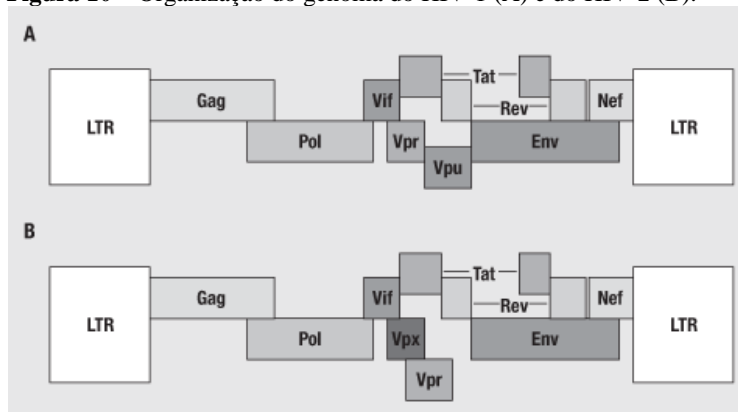
Figura 9 – Modelo estrutural do HIV.

Fonte: Adaptado de: Wikimedia Commons (2009).

O genoma viral do HIV consiste de duas fitas simples de RNA idênticas, de polaridade positiva e com um tamanho aproximado de 9,2 kb cada (TURNER; SUMMERS, 1999). A região de leitura aberta do genoma é formada por 9 genes diferentes que codificam poliproteínas, as quais são processadas em 15 proteínas. Três genes são comuns a todos os retrovírus, são eles: *gag* (antígeno grupo-específico), *pol* (polimerase) e *env* (envelope). A poliproteína Gag é clivada nas proteínas estruturais: a proteína da matriz (MA; p17), a proteína do capsídeo (CA; p24) e a proteína do nucleocapsídeo (NC; p7). Já a poliproteína Gag-Pol é processada nas enzimas virais PR, TR e IN. O gene *env*, por sua vez, codifica duas proteínas estruturais: a glicoproteína de superfície (SU; gp120) e a glicoproteína transmembrana (TM; gp41). Os outros seis genes são exclusivos aos lentivírus, sendo dois genes regulatórios e quatro acessórios. O HIV-1 possui os genes regulatórios *tat* (transativador da transcrição) e *rev* (regulador da expressão das proteínas virais); e os genes acessórios *vif* (fator de infectividade do vírus), *vpu* (proteína viral U), *vpr* (proteína viral R) e *nef* (fator regulador negativo) (**Figura 10**) (FOCACCIA, 2009). O genoma do HIV-2 difere em um gene acessório, ao invés do gene *vpu* presente no genoma do HIV-1, o HIV-2 apresenta o gene *vpx* (proteína viral

X) (FANALES-BELASIO et al., 2010). Nas extremidades 5'e 3'do genoma viral de ambos os tipos de HIV, existem ainda regiões não codificantes chamadas de terminações repetitivas longas (LTR, do inglês *long terminal repeat*) nos quais estão presentes elementos de controle da integração, transcrição e poliadenilação dos RNA mensageiros (FOCACCIA , 2009).

Figura 10 – Organização do genoma do HIV-1 (A) e do HIV-2 (B).



Fonte: Fanales-Belasio et al. (2010).

Os dois tipos distintos do vírus HIV já identificados, HIV-1 e HIV-2, são ainda classificados em grupos. O HIV-1 possui 4 grupos: M (main), O (outlier), N (não M, não O) e P (recém descoberto). O grupo M é ainda subclassificado em subtipos: de A a K. Esses subtipos são associados a áreas geográficas de distribuição e a modos de transmissão específicos. Já o HIV-2 é classificado em 8 grupos: de A a H. O HIV-1 apresenta maior virulência, é responsável pela maioria das infecções e apresenta distribuição global. Enquanto isso, o HIV-2, menos virulento, concentra-se no oeste da África (O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013). Ambos diferem na origem. A origem do HIV está associada à evolução do vírus da imunodeficiência símia (SIV, do inglês *simian immunodeficiency virus*) dos primatas e, atualmente, é aceito que o HIV-1 deriva do SIV do chimpanzé (SIV_{cpz}) e o HIV-2 do SIV que afeta outra espécie de macaco conhecida como mangabeí (SIV_{sm}) (HIRSCH et al., 1989; HUET et al., 1990; LAMPEJO; PILLAY, 2013).

2.2.4 Ciclo de vida do HIV-1

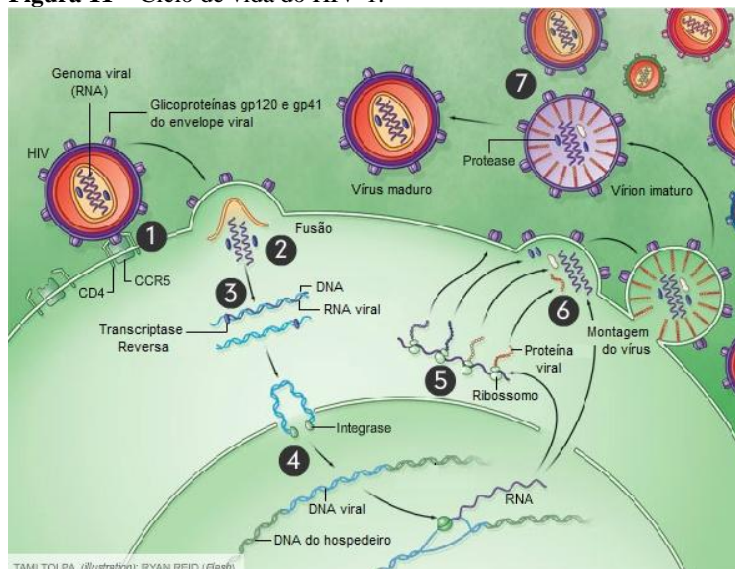
O vírus HIV-1 apresenta tropismo por células que expressam o receptor CD4 em sua superfície. Ele infecta principalmente linfócitos T CD4⁺ (LT-CD4⁺), mas também células apresentadoras de antígenos como os macrófagos e as células dendríticas (STEVENSON, 2003).

O passo inicial para a entrada do HIV-1 na célula-alvo ocorre com a ligação do mesmo à superfície da célula. A gp120 presente no envelope viral liga-se ao receptor CD4 presente na superfície da célula-alvo, desencadeando mudanças conformacionais na glicoproteína que expõem o sítio de ligação com o correceptor transmembrana (ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012; KWONG et al., 1998; RIZZUTO et al., 1998). Os principais correceptores do HIV-1 são os correceptores de quimiocina CCR5 e CXCR4 (**Figura 11; etapa 1**) (ALKHATIB et al., 1996; CLAPHAM; McKNIGHT, 2002; FENG et al., 1996). A ligação com o correceptor provoca mudanças conformacionais na gp41 do vírus, levando à exposição do peptídeo de fusão da porção N-terminal da glicoproteína, o qual insere-se na membrana da célula, desestabilizando-a e levando à fusão do envelope viral com a membrana celular (ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012). Essa fusão libera no citoplasma da célula o core viral composto do capsídeo contendo o genoma, enzimas e proteínas virais (**Figura 11; etapa 2**) (SIERRA; KUPFER; KAISER, 2005).

Com a dissolução do capsídeo e a liberação do genoma viral no citoplasma, a TR utiliza o RNA viral como molde para a transcrição de um DNA complementar (cDNA) de dupla fita (**Figura 11; etapa 3**). O DNA viral é então transportado para o núcleo onde a IN medeia a sua integração ao DNA da célula hospedeira (**Figura 11; etapa 4**). O DNA viral integrado pode permanecer quiescente ou então seguir para a fase de replicação, na qual RNAs nascentes são produzidos a partir do DNA viral, processados e transportados para o citoplasma onde são traduzidos nas poliproteínas virais longas (**Figura 11; etapa 5**). Os vírus imaturos são montados a partir do envelopamento das proteínas virais longas e do RNA genômico pela membrana da célula hospedeira, através de um processo de brotamento (**Figura 11; etapa 6**). A PR viral então cliva essas grandes moléculas de proteínas nas diferentes proteínas e enzimas virais funcionais

formando as partículas virais maduras (**Figura 11; etapa 7**) (FOCACCIA, 2009).

Figura 11 – Ciclo de vida do HIV-1.



TAMI TOLPA (Illustration); RYAN REID (Flash)

Fonte: Adaptado de: Tolpa e Reid (2008).

2.2.5 História natural da doença

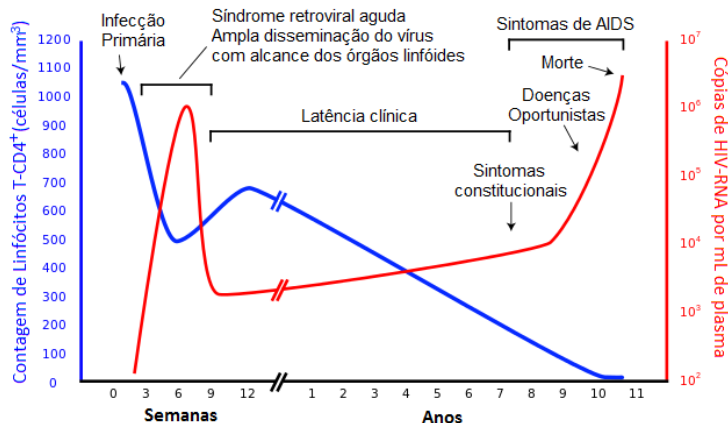
A evolução natural da infecção primária pelo HIV-1 compreende três estágios clínicos: a fase aguda, a fase de latência e a AIDS (KUTTY et al., 2005).

A infecção aguda compreende as primeiras semanas após a infecção até o aparecimento dos anticorpos contra o HIV (anti-HIV), ou seja, a soroconversão (KASSUTTO; ROSENBERG, 2004). Essa fase é caracterizada por rápida replicação do HIV nas células infectadas, resultando em uma viremia elevada (podendo atingir de 10^5 a 10^7 cópias/mL) e uma diminuição transitória no número de LT-CD4⁺ periféricos (**Figura 12**) (FOCACCIA, 2009; LINDBÄCK et al., 2000). A manifestação clínica, denominada Síndrome Retroviral Aguda (SRA), é apresentada por 40% a 90% dos indivíduos nessa fase. Entre os sinais e sintomas mais comuns podemos citar: febre, cansaço, dor de cabeça, náusea, vômitos, diarreia, mialgia ou artralgia, faringite, linfadenopatia,

rash cutâneo, candidíase oral, e síndromes neurológicas como meningoencefalite, neuropatia periférica, paralisia facial e síndrome de Guillan-Barré. Os sinais e sintomas da SRA geralmente aparecem entre a segunda e a quarta semana após a infecção e duram de uma a duas semanas, podendo levar até três a quatro semanas para desaparecerem. A presença de manifestações clínicas prolongadas (>14 dias) está relacionada com uma progressão mais rápida para AIDS. Devido à sintomatologia não ser específica, a infecção pelo HIV raramente é diagnosticada na sua fase aguda e frequentemente é confundida com várias outras doenças. Durante essa fase, a infecção pode ser diagnosticada através da detecção do ácido nucleico do HIV (HIV-RNA) ou do antígeno p24 no sangue. O desenvolvimento dos anticorpos inicia dentro de 4 a 6 semanas após a infecção (FOCACCIA, 2009; O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013).

Após a soroconversão, a contagem de $LT-CD4^+$ aumenta novamente, mas geralmente a níveis abaixo do normal, e ocorre um declínio na carga viral, a qual permanece em um estado aparente de platô (FIEBIG et al., 2003; O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013), devido a ação antiviral exercida pelas respostas imunes humoral e adaptativa (FORD; PURONEN; SERETI, 2009). Nesse momento, os indivíduos entram na fase de latência clínica (**Figura 12**), na qual geralmente permanecem assintomáticos durante anos (FOCACCIA, 2009).

Figura 12 – Curso natural da infecção pelo HIV.



Fonte: Adaptada de: Wikimedia Commons (2011).

No decorrer do período de latência, efeitos patogênicos associados ao HIV persistem e induzem perda lenta e progressiva dos LT-CD4^+ (FORD; PURONEN; SERETI, 2009) e, na ausência de terapia, a carga viral do HIV voltará a subir. À medida que a contagem de LT-CD4^+ cai abaixo de 500 células/mm^3 , atingindo valores próximos de 350 células/mm^3 , o indivíduo se torna suscetível à infecções, e podem ser observados plaquetopenia, neutropenia e anemia. Quando a contagem de LT-CD4^+ situa-se entre 200 e 350 células/mm^3 aparecem os sintomas constitucionais (fadiga, febre, perda de peso, sudorese noturna) (**Figura 12**), desordens gastrointestinais, linfadenopatia generalizada, candidíase oral, leucoplasia pilosa oral, herpes-zoster e infecções bacterianas (principalmente respiratórias, como tuberculose e pneumonias) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1992; O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013).

A depleção progressiva dos LT-CD4^+ para valores abaixo de 200 células/mm^3 está associada à ocorrência de infecções oportunistas e neoplasias, definidoras do estágio clínico de AIDS, e morte. Dentre as principais infecções e neoplasias que acometem os indivíduos neste estágio destacam-se: tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica, neurotoxoplasmose, retinite por citomegalovírus, pneumocistose, sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin, câncer de colo de útero (em mulheres jovens), e linfoma de Burkitt (WHO, 2007).

Além dessas manifestações, durante a evolução da infecção os indivíduos podem apresentar miocardiopatia, neuropatias e nefropatia, por dano direto causado pelo HIV em certos órgãos (FOCACCIA, 2009).

2.2.6 Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo HIV teve início em 1985, com o surgimento da primeira geração de ensaios diagnósticos, e começou a ser realizado no Brasil em 1986. Os ensaios baseavam-se na metodologia de ELISA indireto e detectavam anticorpos presentes nas amostras biológicas através da utilização de antígenos virais, obtidos a partir da lise viral em cultura de células. Atualmente, esses ensaios deixaram de ser utilizados na rotina diagnóstica. A segunda geração de ensaios, que surgiu em 1987, empregava a mesma metodologia, porém utilizava

antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos, originados de regiões específicas de proteínas do vírus. No início da década de 90, com o objetivo de identificar e diferenciar anticorpos anti-HIV-1 e anti-HIV-2, os ensaios passaram a incluir antígenos para o HIV-2, novos antígenos para o HIV-1 e antígenos para os grupos M, N e O. Os ensaios de terceira geração surgiram em 1994 e passaram a utilizar a metodologia de ELISA do tipo sanduíche ou imunométrico, que permitiu identificar todas as classes de anticorpos anti-HIV, aumentando assim a sensibilidade e especificidade dos ensaios e reduzindo o período de janela imunológica. Com o surgimento dos ensaios de quarta geração, também chamados de testes ELISA combinados, tornou-se possível a detecção simultânea da presença de antígenos e/ou anticorpos em uma amostra, diminuindo ainda mais o período de janela diagnóstica do HIV. Além dos anticorpos específicos anti-HIV detectados nos ensaios de terceira geração, os testes de quarta geração apresentam a capacidade de detectar o antígeno p24 do vírus (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c).

Atualmente, as informações contidas no Manual Técnico para diagnóstico da infecção pelo HIV do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014c) orientam a conduta diagnóstica dessa infecção, a qual deve ser realizada através de:

- (1) Imunoensaios de triagem: incluem os testes ELISA de diferentes gerações, os quais permitem detectar o antígeno viral p24 e/ou anticorpos específicos anti-HIV. Os mais utilizados são os ELISA do tipo sanduíche ou imunométrico, ou seja, os ensaios de terceira e quarta gerações. Esses ensaios baseiam-se em diferentes metodologias como, por exemplo, o ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA, do inglês *microparticle enzyme immunoassay*), o ECLIA, o ensaio imunoenzimático fluorescente (ELFA, do inglês *enzyme-linked fluorescent assay*), o CLIA e o imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA, do inglês *chemiluminescent microparticle immunoassay*);
- (2) Testes rápidos: são imunoensaios simples, desenvolvidos para detectar anticorpos anti-HIV em até 30 minutos. Permitem a realização do diagnóstico em ambientes laboratoriais e não laboratoriais, ampliando o acesso ao mesmo. São primariamente recomendados para testagens presenciais e podem ser realizados com fluido oral, soro,

plasma ou sangue total. Os formatos mais frequentemente utilizados são os dispositivos (ou tiras) de imunocromatografia de fluxo lateral, imunocromatografia de dupla migração, dispositivos de imunoc concentração e fase sólida;

- (3) Ensaios complementares: utilizados para definição do diagnóstico devido à ocorrência de resultados falso-positivos nos testes de triagem e nos testes rápidos. Utilizam diferentes formatos e princípios. Esses ensaios incluem: western blot (WB), imunoblot (IB) ou imun ensaios em linha (LIA, do inglês *line immuno assay*), incluindo o imunoblot rápido (IBR) e a imunofluorescência indireta (IFI), não mais utilizada. A maioria desses ensaios detectam apenas IgG por isso não são recomendados para confirmar a presença de anticorpos IgM ou a presença do antígeno p24. Além de elevar o custo diagnóstico, os testes convencionais (WB, IB ou IBR) são menos sensíveis que os testes de triagem de terceira e quarta gerações, sendo inadequados para a detecção de infecções recentes;
- (4) Testes moleculares (TM): realizam a detecção direta do HIV por detecção do RNA ou DNA pró-viral. Permitem o diagnóstico precoce da infecção, antes mesmo do aparecimento dos anticorpos no soro. São os mais eficazes para a confirmação diagnóstica, pois possibilitam o diagnóstico de infecções agudas e/ou recentes, e apresentam melhor custo-efetividade.

A fim de cobrir todas as situações que se apresentam para o diagnóstico da infecção pelo HIV, o Manual Técnico apresenta diferentes fluxogramas. Para melhor identificação dos casos de infecção recente é indicado o uso de um teste de triagem de quarta geração e um TM como teste confirmatório. Os casos crônicos são identificados com sucesso utilizando-se primeiramente um teste de triagem de terceira ou quarta gerações, seguido de um teste confirmatório (WB, IB, IBR ou TM).

No caso de crianças com idade inferior a 18 meses de idade, o manual estabelece como melhor escolha o uso de testes de triagem de quarta geração, que permitem a detecção do antígeno p24, e os TM como ensaios confirmatórios, uma vez que crianças nascidas de mães soropositivas podem adquirir anticorpos anti-HIV passivamente por exposição perinatal.

Enquanto isso, para a identificação dos indivíduos considerados controladores de elite, os quais podem manter a carga viral em um nível indetectável pelos TM, devem ser utilizados testes de triagem de terceira ou quarta gerações seguido de um teste confirmatório convencional (WB, IB e IBR).

2.2.7 Transmissão

O HIV pode ser transmitido através do sangue, fluídos genitais e leite materno. Em nível mundial, a principal forma de aquisição da infecção pelo HIV é através da via sexual, por exposição heterossexual. Contudo, em países industrializados a transmissão homossexual, particularmente entre HSH, está aumentando. O uso de drogas injetáveis também é responsável por uma fração significativa das infecções em alguns países (McCUTCHAN, 2006; O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013).

A transmissão vertical, da mãe para o filho, pode ocorrer durante a gravidez, o parto ou durante o aleitamento materno (O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013). O risco de transmissão perinatal está associado aos níveis de HIV-RNA da mãe. Nesse sentido, o uso de terapias antirretrovirais que reduzem a carga viral materna, durante a gravidez, diminui significativamente a taxa de transmissão vertical (COOPER et al., 2002). No entanto, em países em desenvolvimento, onde o acesso a terapia ainda é baixo, essa via de transmissão apresenta taxas significativas (McCUTCHAN, 2006).

No Brasil, quase a totalidade dos casos de infecção pelo HIV entre os indivíduos menores de 13 anos ocorreu por transmissão vertical. Para monitoramento da transmissão vertical do HIV tem sido utilizada a taxa de detecção de AIDS em menores de cinco anos como indicador *proxy*. De 2005 a 2014, tem-se observado uma tendência de queda de 33,3% na transmissão vertical do HIV no país. Na região Sul, a tendência de queda foi de 40,1% para o mesmo período. Já entre os indivíduos com idade ≥ 13 anos, a relação sexual é a principal via de transmissão, tanto entre os homens quanto entre as mulheres. Entre os homens, há um predomínio da exposição heterossexual. No entanto, de 2005 a 2014, houve um aumento na proporção de casos de infecção entre HSH, de 34,9% para 44,9%. Em relação à proporção de usuários de drogas injetáveis (UDIs) esta vem diminuindo o longo dos anos no país. Contudo, no ano de 2014, a

região Sul foi a que apresentou a maior proporção de UDIs (BRASIL, 2015e).

2.2.8 Tratamento

A terapia antirretroviral (TARV) tem por objetivo suprimir a carga viral nas pessoas infectadas pelo HIV a níveis indetectáveis e, assim, recuperar o seu sistema imunológico e diminuir o risco de progressão clínica da doença (WILLIAMS, 2013). A supressão viral alcançada pelo uso da TARV diminui a morbidade e mortalidade desses indivíduos e melhora a qualidade e expectativa de vida dos mesmos. Além disso, reduz a transmissão do HIV (MONTANER et al., 2014).

O início da TARV é recomendado para todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), imediatamente ao diagnóstico da infecção e independentemente da contagem de LT-CD4⁺ (BRASIL, 2013b; WHO, 2015a).

No Brasil, o tratamento é disponibilizado gratuitamente pelo SUS para as PVHA desde 1996, com a regulamentação da Lei nº 9.313 (BRASIL, 1996). Atualmente, são oferecidos 22 medicamentos antirretrovirais e, destes, 11 são produzidos no país (BRASIL, 2015f).

Existem cinco classes principais de medicamentos antirretrovirais disponíveis atualmente, que atuam em diferentes etapas do ciclo de vida do vírus. São eles: os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN/ITRNt); os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN); os inibidores da protease (IP); os inibidores da integrase; e os inibidores de fusão/entrada (O'COFAIGH; LEWTHWAITE, 2013).

No Brasil, o tratamento da infecção é orientado pelo PCDT para manejo da infecção pelo HIV em adultos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2013b). Segundo esse protocolo, a terapia inicial deve incluir dois ITRN associados a um ITRNN. São utilizados como ITRN uma associação de tenofovir (TDF) com lamivudina (3TC) e como ITRNN o efavirenz (EFV). Ambos permitem a tomada de uma única dose diária, por via oral, facilitando a adesão ao tratamento. Nos casos em que o TDF é contraindicado, como em pacientes com doença renal, o mesmo deve ser substituído pela zidovudina (AZT). Quando da contraindicação de ambos TDF e AZT, deve-se utilizar o abacavir

(ABC). E, se houver intolerância ou contraindicação também ao esquema ABC/3TC, deve-se utilizar a didanosina (ddI) em combinação com 3TC. No caso de contraindicação ao uso de EFV, deve-se utilizar outro ITRNN, a nevirapina (NVP). Existem ainda algumas situações clínicas nas quais a terapia inicial deve ser particularizada como na hepatite B, na presença de nefropatia, na tuberculose e na gestação.

O protocolo apresenta ainda uma segunda linha de tratamento, substituindo o ITRNN por um IP, a qual é utilizada nas situações em que não seja possível o uso de EFV e NVP. Na prática terapêutica, é utilizado então o lopinavir com booster de ritonavir (LVP/r) em adição a dois ITRN. No caso de contraindicação ao uso de LVP/r a primeira opção é substituí-lo pelo atazanavir com ritonavir (ATV/r) e, se o uso deste também não for possível, a segunda opção é utilizar o fosamprenavir com ritonavir (FPV/r).

Quanto à indicação de antirretrovirais de terceira linha (darunavir, tripanavir, raltegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque) o protocolo orienta que esta deve ser considerada para pacientes em falha virológica e com resistência a, pelo menos, um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP), detectada por genotipagem realizada há menos de 12 meses. Além disso, anterior à adição de novas classes de antirretrovirais deve-se avaliar a carga viral, a contagem de LT-CD4⁺ e o perfil de resistência à PR.

No que diz respeito à genotipagem pré-tratamento, ela é utilizada como ferramenta de detecção de resistência aos antirretrovirais. No entanto, devido à fragilidade metodológica nos estudos e a discrepância nos dados nacionais de resistência virológica, a avaliação do custo-efetividade da adoção desse teste deve ser avaliada nos diferentes contextos epidemiológicos. Deste modo, até o presente momento, o protocolo recomenda que a realização de genotipagem pré-tratamento apenas para gestantes infectadas pelo HIV e para pessoas que tenham se infectado com um parceiro em uso atual ou prévio de TARV, onde a possibilidade de transmissão de mutações de resistência é mais provável. Nos demais casos, os critérios para realização do teste de genotipagem, disponível no SUS e realizado pela Rede Nacional de Genotipagem (Renageno), incluem: falha virológica confirmada em coleta consecutiva de carga viral após intervalo de

quatro semanas; carga viral superior a 1.000 cópias/mL; e uso regular de TARV por pelo menos seis meses.

2.2.9 Prevenção

As medidas de prevenção positiva da transmissão do HIV e da reinfecção e aquisição de outros agravos, baseiam-se em: disponibilizar insumos de prevenção (preservativos, gel lubrificante, entre outros) e orientar os indivíduos sobre o uso correto dos mesmos; discutir o uso de álcool e outras drogas; discutir o tabagismo e oferecer suporte aos que desejam interromper a prática; estimular a avaliação das parcerias sexuais; aconselhar o paciente a reduzir as situações de risco relacionadas a exposições sexuais desprotegidas, incluindo as práticas orais; e pesquisar sintomas de possíveis DSTs e tratá-las (BRASIL, 2013b). Além disso, para prevenção da transmissão, tratamento e cuidado da infecção pelo HIV entre a população de UDIs, a OMS, em conjunto com o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC) e o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) recomenda: a oferta de seringas e agulhas estéreis, entre outros materiais relacionados ao uso de drogas; a oferta ao tratamento de dependência de opióides e outras drogas; a realização dos testes para detecção do HIV e aconselhamento; a oferta de TARV; a vacinação, o diagnóstico e o tratamento das hepatites virais, bem como a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da tuberculose (WHO; UNODC; UNAIDS, 2012), entre outras medidas já citadas.

2.3 COINFEÇÃO HCV/HIV

2.3.1 Epidemiologia

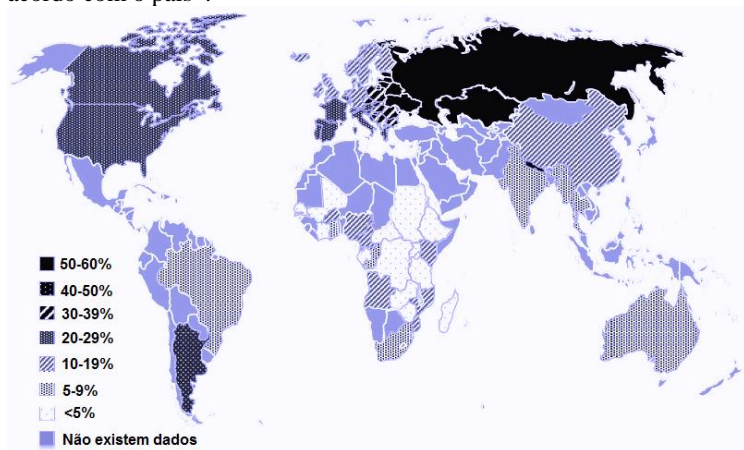
Conforme abordado anteriormente, ambos HCV e HIV são transmitidos por via parenteral, sexual ou vertical. No entanto, diferem em relação à eficiência de transmissão por estas vias. A exposição parenteral a sangue contaminado através do uso de drogas injetáveis é o principal modo de transmissão compartilhado por estes vírus. Em consequência disso, a coinfeção HCV/HIV é bastante comum.

Entre a população mundial de soropositivos para o HIV, estima-se que 4-5 milhões, ou seja, 11%-14% apresentam

coinfecção pelo HCV (ALTER, 2006). No entanto, a prevalência da coinfecção HCV/HIV apresenta-se heterogênea entre os diferentes países e regiões (**Figura 13**) e está relacionada aos modos de transmissão do HIV (PETERS; KLEIN, 2015). Nos países onde a transmissão do HIV ocorre principalmente através do uso de drogas injetáveis a prevalência da coinfecção é alta (acima de 50%). Enquanto isso, nos países onde a transmissão sexual do HIV predomina a coinfecção é relativamente baixa (até 20%) (PETERS et al., 2014).

No Brasil, amostras provenientes de serviços de saúde apresentaram uma prevalência da coinfecção HCV/HIV que variou de 9,2% a 54,7%, dependendo da distribuição geográfica e dos fatores de risco de aquisição da coinfecção. Os estudos envolvendo UDIs demonstraram as maiores prevalências da coinfecção (BRASIL, 2008).

Figura 13 – Prevalência da coinfecção pelos vírus HCV e HIV de acordo com o país*.



Fonte: Adaptado de: Peters e Klein (2015).

Nota: (*) A prevalência na Europa é mostrada por região.

2.3.2 Evolução da doença

Existem controvérsias em relação ao efeito do HCV na infecção pelo HIV. De acordo com alguns estudos, o HCV exerce pouco ou nenhum efeito nos resultados virológicos e imunológicos da infecção pelo HIV-1, na resposta à TARV, na

progressão da doença e na mortalidade por causas relacionadas ao HIV (COLLAZOS; CARTÓN; ASENSI, 2011; LAW et al., 2004; ROCKSTROH et al., 2005).

Em contrapartida, nos casos de coinfeção por múltiplos genótipos do HCV, a progressão da doença do HIV parece ser mais rápida (van ASTEN; PRINS, 2004). Uma meta-análise realizada por Miller e colaboradores (2005) mostrou que indivíduos soropositivos para o HIV coinfectados pelo HCV apresentam menor reconstituição imune, ou seja, um menor aumento nos LT-CD4⁺ após início de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, do inglês *highly active antiretroviral therapy*), quando comparados a indivíduos monoinfectados pelo HIV. Esse resultado é reforçado por outros estudos (HUA et al., 2013; TAYE; LAKEW, 2013). A coinfeção HCV/HIV também foi associada com antecipada falha virológica à terapia, assim como com um aumento da AIDS e da mortalidade (GREUB et al., 2000; HUA et al., 2013).

Apesar do impacto do HCV no curso natural da infecção pelo HIV não estar totalmente esclarecido, sabe-se que o HIV acelera a progressão da infecção pelo HCV para os estágios crônicos de doença hepática. Em indivíduos com infecção crônica pelo HCV, a coinfeção com o HIV foi associada a maiores níveis plasmáticos de HCV-RNA (NEUKAM et al., 2012). Além disso, diversos estudos demonstraram uma progressão maior e/ou mais rápida da fibrose hepática em pacientes coinfectados por HCV/HIV em comparação a monoinfectados pelo HCV (BENHAMOU et al., 1999; KONERMAN et al., 2014; MACÍAS et al., 2009; POYNARD et al., 2003; SULKOWSKI et al., 2007). Fatores como baixa contagem de LT-CD4⁺ (≤ 200 células/mm³), idade no momento da infecção pelo HCV (< 25 anos), consumo de álcool em níveis acima de 50 g/dia (BENHAMOU et al., 1999) e aminotransferases séricas elevadas apresentaram associação com a maior taxa de progressão da fibrose (KONERMAN et al., 2014; SULKOWSKI et al., 2007). Em indivíduos coinfectados sob TARV também foi observada maior incidência de descompensação hepática comparado a indivíduos monoinfectados pelo HCV (7,4% vs. 4,8% em 10 anos) (Lo RE et al., 2014). Uma meta-análise realizada por Graham e colaboradores (2001), envolvendo oito estudos, observou um risco relativo de 2,92 (IC de 95%; 1,70-5,01) para o desenvolvimento de cirrose e doença hepática descompensada em

indivíduos coinfectados, o qual foi considerado significativamente elevado.

Em relação ao HCC, Lewin e colaboradores (2015) verificaram que indivíduos soropositivos para o HCV diagnosticados com cirrose e coinfectados pelo HIV apresentaram no diagnóstico por imagem uma maior frequência de HCC do tipo infiltrativo e tumores obstrutivos do sistema portal assim como uma sobrevivência dramaticamente menor, em comparação aos indivíduos cirróticos monoinfectados pelo HCV. O tempo de sobrevivência mostrou-se dependente do tipo de HCC. Um menor tempo de sobrevivência entre indivíduos coinfectados também foi observado em estudo de Pineda e colaboradores (2005), o qual demonstrou um risco relativo de morte de 2,26 (IC de 95%; 1,51-3,38) para este grupo.

2.3.3 Tratamento

As recomendações relativas ao início das terapias nos casos de infecção pelos vírus HCV/HIV levam em consideração a contagem de LT-CD4⁺. Quando a contagem de LT-CD4⁺ for ≤ 500 células/mm³, em paciente sintomático ou não e sem uso de TARV, recomenda-se iniciar a TARV e só depois do aumento dos LT-CD4⁺ iniciar o tratamento da infecção pelo HCV. Vale ressaltar que os pacientes coinfectados devem receber um tratamento para o HCV compatível com a sua terapia antirretroviral. Já em pacientes assintomáticos e sem uso de TARV com contagem de LT-CD4⁺ > 500 células/mm³, a recomendação é tratar primeiro a hepatite C, para evitar interações medicamentosas e sobreposição de toxicidades (BRASIL, 2013b; BRASIL, 2015d).

2.4 PREVALÊNCIA

Segundo Costa e Kale (2009), na área da epidemiologia, o termo prevalência é conceituado como a frequência de casos existentes de determinada doença, em uma determinada população, e em momento e local determinados. Em outras palavras, a prevalência é comparável a uma fotografia, capaz de registrar a fração de indivíduos doentes em determinado instante do tempo. Os casos existentes correspondem à soma dos casos antigos e dos casos novos, que estão vivos no momento da

observação. A prevalência avalia os indivíduos da amostra uma única vez, sendo considerada uma medida estática e é utilizada para medir a frequência e a magnitude de doenças crônicas, sejam elas infecciosas ou não. Ela pode ser expressa da seguinte forma:

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de casos da doença em determinado momento e local}}{\text{População existente no mesmo momento e local}} \times 10^n$$

Ainda de acordo com os mesmo autores, existem duas formas de se medir a prevalência. A prevalência pontual ou instantânea mede a frequência de uma doença em um ponto do tempo, como uma data específica. Seus valores são usualmente expressos em porcentagens. Com a intenção de facilitar a sua interpretação, a estimativa de prevalência também pode ser apresentada como frações de qualquer potência com base igual a dez, desde que especificado (Ex: 127 casos de doença “x” a cada 100.000 habitantes). É geralmente utilizada nos estudos epidemiológicos transversais ou seccionais. A outra forma é a prevalência de período, definida como a frequência de casos existentes de uma doença ao longo de um período ou intervalo de tempo, como um ano. Seu cálculo agrega as medidas de prevalência pontual e incidência, sendo uma medida pouco utilizada uma vez que seu significado é pouco claro. Quando o termo prevalência é usado sem especificação geralmente refere-se à medida de prevalência pontual.

Os autores abordam ainda que a prevalência de uma doença pode ser determinada por alguns fatores como: duração da doença, incidência e movimentos migratórios. A prevalência tende a ser maior quanto mais elevada for a duração e/ou a incidência da doença. No entanto, as taxas de incidência podem não implicar totalmente na prevalência. As doenças crônicas ou de longa duração geralmente apresentam prevalências maiores, mesmo com baixos níveis de incidência. Ao mesmo tempo, quando a doença é de curta duração, ou seja, o paciente evolui para cura em um curto espaço de tempo ou evolui para o óbito, mesmo com altas taxas de incidência observadas principalmente nos períodos epidêmicos os valores de prevalência observados não são necessariamente altos. Em relação aos movimentos migratórios, a prevalência pode diminuir com a emigração de casos da doença e a imigração de pessoas não doentes. Da mesma forma, o processo contrário, de emigração de não doentes e

imigração de casos, aumenta a prevalência da doença em determinada população e determinado local. Outros fatores como a melhora dos recursos diagnósticos ou de notificação e o aumento de sobrevida sem a cura também aumentam a prevalência.

3 JUSTIFICATIVA

Estudos avaliando a prevalência do marcador de infecção pelo HCV foram realizados em crianças e adolescentes não soropositivos para o HIV e em adultos soropositivos para o HIV da região de Florianópolis há mais de cinco anos (TREITINGER et al., 1999; VOIGT et al., 2010). Nesse tempo, houve um aumento nos esforços envolvendo a prevenção das infecções por estes vírus por parte das políticas de saúde pública, e o conhecimento dessas infecções aumentou entre a população. Apesar disso, ainda existem na sociedade grupos que entendem essas doenças como controláveis pela existência de tratamento disponível e, assim, deixam de tomar os devidos cuidados.

A falta de estudos avaliando a prevalência do HCV em crianças e adolescentes expostos à infecção pelo HIV, assim como a falta de estudos recentes na população adulta soropositiva para o HIV motivou a realização do presente estudo. Os resultados desse estudo permitirão conhecer a prevalência atual da infecção pelo HCV nas populações anteriormente citadas da região de Florianópolis, verificar como evoluiu essa infecção ao longo dos anos, principalmente na população adulta soropositiva para o HIV, assim como conhecer os fatores de risco associados à infecção pelo HCV.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a prevalência do marcador de infecção pelo vírus da hepatite C entre a população soropositiva para o HIV e filhos de mães soropositivas para o HIV, na região metropolitana de Florianópolis, Santa Catarina.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a soroprevalência do marcador de infecção anti-HCV em adultos soropositivos para o HIV;
- Determinar a soroprevalência do marcador de infecção anti-HCV em crianças e adolescentes, filhos de mães soropositivas para o HIV;
- Verificar a existência de associação(ões) entre a soroprevalência do marcador de infecção anti-HCV com as características sócio-demográficas, econômicas, clínicas e laboratoriais como: gênero, idade, etnia, escolaridade, renda, forma de contágio do HIV, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tempo de terapia antirretroviral, carga viral do HIV e número de LT-CD4⁺.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 POPULAÇÃO

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), sob parecer consubstanciado de N° 94.398/12, e pelo CEPSH do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), sob parecer consubstanciado de N° 924.159/14.

O estudo, de caráter transversal, foi realizado na região metropolitana de Florianópolis, Santa Catarina. No período de outubro de 2012 a março de 2013, foram entrevistados 300 adultos soropositivos para o HIV com idade ≥ 18 anos, atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), centro de referência na realização dos exames periódicos de controle da carga viral do HIV e contagem de LT-CD4⁺, na região estudada. Do total de entrevistados, foram envolvidas no presente estudo amostras de 100 adultos soropositivos para o HIV, incluídas por randomização simples (sorteio). Em relação à população de crianças e adolescentes, filhos de mães soropositivas para o HIV, as entrevistas ocorreram no período de janeiro a outubro de 2015. Foram entrevistados os responsáveis de 157 crianças e adolescentes com idade entre 0 e 15 anos, filhos de mães soropositivas para o HIV e atendidos no HIJG, um centro de referência estadual no tratamento da população infantil no que se refere à patologias de média e alta complexidade. Do total de entrevistados, 104 pacientes aceitaram participar da pesquisa e, destes, 100 foram incluídos no estudo. Quatro pacientes foram excluídos do estudo por não proverem amostras sanguíneas em quantidade suficiente para a realização dos testes.

Uma vez aprovado pelo CEPSH, os objetivos do presente trabalho foram repassados aos voluntários ou seus responsáveis - no caso das crianças e adolescentes - e uma Carta de Esclarecimento foi entregue ao mesmos. Posteriormente, procedeu-se com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE) pelos voluntários ou seus responsáveis que concordaram em participar da pesquisa sem qualquer benefício financeiro, uma vez respeitados os aspectos éticos em pesquisa envolvendo seres humanos.

Em posse dos TCLEs assinados, foi preenchida a ficha de cadastro do paciente (**Apêndices A e B**) e aplicado um questionário sobre dados sócio-econômicos, clínicos e laboratoriais. Em seguida, procedeu-se com a coleta das amostras sanguíneas.

Após as análises das amostras, os resultados foram disponibilizados aos voluntários com as recomendações de encaminhamento.

5.2 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO

As amostras sanguíneas foram coletadas por profissionais treinados, através de venopunção anterocubital, respeitando-se as normas de biossegurança. A coleta foi realizada diretamente no Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC, no caso dos adultos, e no Ambulatório do HIJG, no caso das crianças e adolescentes.

Foram coletados até 5 mL de sangue venoso em tubos à vácuo BD Vacutainer® contendo gel separador, previamente identificados. A separação do soro foi realizada por centrifugação a ~1600g durante 10 minutos. As amostras foram armazenadas em freezer a - 20 °C.

5.3 ANÁLISE LABORATORIAL

A análise das amostras sanguíneas para determinação do anti-HCV foi realizada no setor de Imunologia do Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC.

5.3.1 Ensaios qualitativos de detecção do anti-HCV

A triagem do marcador anti-HCV foi realizada através da metodologia de imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA), utilizando o equipamento ADVIA Centaur® XP Siemens (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., EUA) e reagentes, controles e calibradores do mesmo fabricante.

As amostras inicialmente reagentes para o marcador anti-HCV pela metodologia CMIA foram testadas também através da metodologia de ensaio imunoenzimático fluorescente (ELFA), utilizando o equipamento mini VIDAS® bioMérieux (bioMérieux

S.A., Marcy l'Etoile, França) e reagentes, controles e calibradores do mesmo fabricante.

5.3.1.1 Imunoensaio quimioluminescente de micropartículas

Trata-se de um imunoensaio heterogêneo que utiliza micropartículas magnéticas revestidas com antígenos ou anticorpos como fase sólida e um marcador quimioluminescente que produz luz na presença de um reagente catalítico ou oxidante.

Para determinação do anti-HCV, utilizou-se o ensaio ADVIA Centaur[®] HCV (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, EUA), um imunoensaio indireto do tipo sanduíche que permite uma determinação qualitativa dos anticorpos anti-HCV do tipo IgG no soro ou plasma humano. A fase sólida utilizada no ensaio consiste de micropartículas paramagnéticas revestidas com dois antígenos recombinantes codificados (c200 e NS5) e um antígeno sintético que corresponde a um peptídeo do núcleo do HCV codificado (c22).

Inicialmente, as amostras de soro são incubadas com a fase sólida para formação dos complexos antígeno-anticorpo, na presença de anti-HCV na amostra. Na sequência, é realizada a primeira etapa de lavagem e as amostras são incubadas com o reagente contendo anticorpos anti-IgG humano marcados com éster de acridina, os quais ligam-se aos anti-HCV ligados na fase sólida. Uma segunda etapa de lavagem é realizada e, em seguida, é adicionado um reagente ácido e um reagente básico para iniciar a reação de quimioluminescência. A luminescência emitida é mensurada pelo sistema em unidades relativas de luz (URL). A quantidade de sinal medido é diretamente proporcional à quantidade de analito presente na amostra. A utilização do sistema ADVIA Centaur[®] XP Siemens (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., EUA) permitiu uma análise totalmente automatizada.

O sistema apresenta os resultados em valores de índice. As amostras com valores de índice calculados inferiores a 0,80 são consideradas não reagentes para anti-HCV, enquanto valores de índice calculados iguais ou superiores a 1,00 são consideradas reagentes para anti-HCV. Já os valores de índice calculados iguais ou superiores a 0,80 e inferiores a 1,00 são considerados resultados indeterminados. Cabe destacar que não foram obtidos resultados indeterminados nas amostras estudadas. O ensaio

apresenta um limite de detecção, em termos de valores de índice, de 0,0 a 11,0.

Quanto ao desempenho do ensaio, o mesmo apresenta uma sensibilidade e uma especificidade, de acordo com o fabricante, de 100% e 99,9%, respectivamente.

5.3.1.2 Ensaio imunoenzimático fluorescente

O princípio dessa metodologia combina o ensaio imunoenzimático do tipo sanduíche de duas etapas com uma detecção final por fluorescência.

No presente trabalho, utilizou-se o ensaio VIDAS[®] Anti-HCV (bioMérieux S.A., Marcy l'Etoile, França), um ensaio de terceira geração que permite a detecção qualitativa do anti-HCV do tipo IgG em soro ou plasma. Este ensaio é produzido para uso nos equipamentos da marca VIDAS[™], que permitem uma análise totalmente automatizada. Este sistema utiliza cones revestidos com antígenos ou anticorpos como fase sólida e barretes que contém todos os reagentes necessários à reação. Para determinação do anti-HCV, os cones são revestidos com antígenos que representam as proteínas do core, NS3 e NS4.

Na primeira etapa do ensaio, a amostra é diluída e pipetada para dentro e para fora do cone repetidas vezes. Na presença de anti-HCV na amostra, o mesmo irá se ligar aos antígenos presentes no cone. A lavagem é então realizada para remover os componentes não ligados. Na segunda etapa, o reagente contendo anticorpos monoclonais de rato anti-IgG humano conjugados com fosfatase alcalina é pipetado para dentro e para fora do cone repetidas vezes para que ocorra a ligação destes aos anti-HCV ligados aos antígenos da fase sólida. Uma nova lavagem é realizada para remover os componentes não ligados. É realizada a leitura da amostra em 450nm para obter o valor de *background* da amostra. Posteriormente, o substrato (4-metil-umbeliferil-fosfato) é pipetado para dentro e para fora do cone repetidas vezes para que a enzima do conjugado atue sobre o substrato, promovendo a hidrólise e formação de um produto fluorescente (4-metil-umbeliferona). A fluorescência produzida é então medida em 450nm e os resultados são calculados em relação a um padrão, descontando-se o valor de *background*. A intensidade da fluorescência é proporcional à concentração de anti-HCV presente na amostra.

O sistema calcula automaticamente o valor de teste. Valores de teste abaixo de 1,00 são interpretados como não reagentes e valores iguais ou superiores a 1,00 são interpretados como reagentes.

De acordo com o fabricante, o ensaio apresenta uma especificidade diagnóstica de 99,61% entre doadores de sangue e uma especificidade clínica de 99,50% entre pacientes hospitalizados. Enquanto isso, a sensibilidade diagnóstica é de 98,36% entre pacientes coinfectados pelo HIV e de 99,77% entre a população em geral.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva e a análise estatística foi realizada através do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versão 19.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). O teste estatístico aplicado para análise das variáveis qualitativas foi o teste qui-quadrado de associação, utilizando-se um intervalo de confiança de 95% ($\alpha = 0,05$). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

5.4.1 Teste do qui-quadrado (χ^2)

De acordo com Callegari-Jacques (2003), o teste do qui-quadrado ou χ^2 trata-se de um teste não paramétrico. É um teste de hipóteses que permite: (1) verificar se uma distribuição de dados observada ajusta-se a uma distribuição esperada (teórica), sendo chamado de *teste χ^2 de ajustamento* ou *de aderência*; (2) comparar duas ou mais populações com relação a uma variável categórica, sendo denominado de *teste χ^2 de heterogeneidade* ou *de comparação de proporções*; (3) verificar se existe associação entre duas variáveis qualitativas com duas ou mais categorias, chamado de *teste χ^2 de associação* ou *teste de independência*. Para cálculo do χ^2 utiliza-se a seguinte fórmula, proposta por Karl Pearson em 1899:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

O teste χ^2 mede o grau de discrepância entre um conjunto de frequências observadas (O) e o conjunto de frequências esperadas (E) para determinado evento ou hipótese. As frequências devem ser utilizadas na forma absoluta (número de casos) para o cálculo através desta fórmula.

No teste χ^2 de associação os dados são organizados em uma tabela de contingência, na qual as linhas e as colunas representam as categorias das duas variáveis em análise. A condição mínima para uso deste teste é a existência de um $n > 25$.

6 RESULTADOS

Entre a população de crianças e adolescentes, filhos de mães soropositivas para o HIV, a maioria da população era do gênero feminino (56,0%), com idade entre 0 e 5 anos (43,0%) e de etnia caucasiana (84,0%). Quanto à escolaridade do responsável, observou-se um equilíbrio entre os participantes cujos responsáveis possuíam ensino fundamental completo (44,0%) e os que possuíam ensino médio completo (42,0%), e uma minoria com ensino superior completo (9,0%). Em relação à renda familiar, a maioria da população apresentou uma renda abaixo de cinco salários mínimos (81,0%) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Distribuição da população de crianças e adolescentes filhos de mães soropositivas para o HIV (n = 100), de acordo com as características sócio-demográficas e econômicas.

Aspectos sócio-demográficos e econômicos	n	%
Gênero		
Masculino	44	44,0
Feminino	56	56,0
Idade (em anos)		
0 a 5	43	43,0
6 a 10	23	23,0
11 a 16	34	34,0
Etnia		
Caucasianos	84	84,0
Não caucasianos	16	16,0
Escolaridade do responsável		
Ensino Fundamental Completo	44	44,0
Ensino Médio Completo	42	42,0
Ensino Superior Completo	9	9,0
Não informou	5	5,0
Renda familiar (salários mínimos)		
< 5	81	81,0
≥ 5	11	11,0
Não informou	8	8,0

No estudo de prevalência, não foi observado nenhum caso reagente para o marcador anti-HCV entre crianças e adolescentes, filhos de mães soropositivas para o HIV. Enquanto isso foi observado prevalência de anti-HCV em 20% da população adulta,

soropositiva para o HIV, conforme pode ser observado na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Prevalência do marcador de infecção anti-HCV na população estudada.

População	Anti-HCV		Anti-HCV		Total	
	Não-reagente		Reagente			
	n	%	n	%	n	%
Crianças e Adolescentes	100	100,0	0	0,0	100	100,0
Adultos	80	80,0	20	20,0	100	100,0

Entre a população adulta soropositiva para o HIV a maioria era do gênero masculino (58,0%), com idade >40 anos (69,0%), de etnia caucasiana (82,0%), com menor nível de escolaridade (57,0%) e menor renda (64,0%). Em relação à forma de contágio da infecção pelo HIV, as relações heterossexuais foram responsáveis pela maioria das infecções (62,0%), seguido das relações homossexuais (17,0%) e uso de drogas injetáveis (13,0%). O restante da população (8,0%) respondeu não conhecer a forma mais provável de infecção pelo HIV. Mais da metade dos indivíduos haviam sido diagnosticados com HIV (55,0%) e/ou estavam sob terapia antirretroviral (62,0%) há menos de 10 anos. Quanto à carga viral do HIV, a maioria apresentou valor ≤ 1.000 cópias/mL (91,0%). Enquanto em relação ao número de LT-CD4⁺ observou-se um equilíbrio entre os indivíduos com contagem <500 células/mm³ (52,0%) e ≥ 500 células/mm³ (48,0%) (**Tabela 3**).

A análise pelo teste χ^2 mostrou associação estatisticamente significativa entre o resultado do anti-HCV e as variáveis forma de contágio do HIV ($p < 0,001$), tempo de diagnóstico da infecção ($p < 0,05$) e tempo de terapia antirretroviral ($p < 0,05$). Pacientes com histórico de uso de drogas injetáveis, com diagnóstico da infecção pelo HIV há 10 anos ou mais e/ou em uso de terapia antirretroviral pelo mesmo tempo, foram mais propensos a serem positivos para anti-HCV. Enquanto isso, não foram observadas associações estatisticamente significativas entre a soroprevalência do anti-HCV e as variáveis gênero, idade, etnia, escolaridade, renda individual, carga viral do HIV e número de LT-CD4⁺ ($p > 0,05$) (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Associações entre a soroprevalência do anti-HCV e as variáveis sócio-demográficas, econômicas, clínicas e laboratoriais, na população adulta soropositiva para o HIV (n = 100).

Variáveis	Anti-HCV				p	Total	
	Não-reagente		Reagente			n	%
	n	%	n	%			
Gênero							
Masculino	45	77,6	13	22,4	0,648	58	58,0
Feminino	35	83,3	7	16,7		42	42,0
Idade (anos)							
≤ 40	27	87,1	4	12,9	0,358	31	31,0
> 40	53	76,8	16	23,2		69	69,0
Etnia							
Caucasianos	67	81,7	15	18,3	0,558	82	82,0
Não caucasianos	13	72,2	5	27,8		18	18,0
Escolaridade							
Ens. Fundamental	43	75,4	14	24,6	0,289	57	57,0
Ens. Médio a Superior	37	86,0	6	14,0		43	43,0
Renda (salários mínimos)							
< 5	49	76,6	15	23,4	0,376	64	64,0
≥ 5	31	86,1	5	13,9		36	36,0
Forma de contágio do HIV [#]							
Heterossexual	53	85,5	9	14,5	<0,001*	62	62,0
Homossexual	17	100,0	0	0,0		17	17,0
UDI	3	23,1	10	76,9		13	13,0
Tempo de diagnóstico do HIV (anos)							
< 10	49	89,1	6	10,9	0,024*	55	55,0
≥ 10	31	68,9	14	31,1		45	45,0
Tempo de terapia antirretroviral (anos)							
< 10	54	87,1	8	12,9	0,045*	62	62,0
≥ 10	26	68,4	12	31,6		38	38,0
Carga Viral do HIV (cópias/ml)							
≤ 1.000	74	81,3	17	18,7	0,541	91	91,0
> 1.000	6	66,7	3	33,3		9	9,0
Linfócitos T CD4 ⁺ (células/mm ³)							
< 500	38	73,1	14	26,9	0,121	52	52,0
> 500	42	87,5	6	12,5		48	48,0

*Valores de *p* estatisticamente significativos (< 0,05). # Não inclui os pacientes que responderam não conhecer a forma mais provável de infecção pelo HIV.

7 DISCUSSÃO

7.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Existem poucos dados sobre a prevalência de anti-HCV entre crianças e adolescentes soropositivos para o HIV ou filhos de mães soropositivas para o HIV, visto que a maioria dos estudos foi realizada em população adulta soropositiva para o HIV e em crianças e adolescentes da população em geral. Entre os estudos de prevalência da coinfeção HCV/HIV disponíveis na literatura, grande parte foi realizada na África e na Ásia, regiões com elevada prevalência do HIV. No Brasil, não foram encontrados dados na literatura sobre a prevalência de anti-HCV em crianças e adolescentes soropositivos para o HIV, ou filhos de mães soropositivas para o HIV, com idade até 18 anos.

O resultado desse estudo realizado com 100 crianças e adolescentes, filhos de mães soropositivas para o HIV, com idade de até 15 anos, mostrou uma prevalência da infecção pelo HCV de 0%. Quando comparamos esse resultado com os verificados em outros estudos observamos que Muro e colaboradores (2013) obtiveram resultado idêntico em estudo realizado na Tanzânia com 157 crianças com idade entre 1 e 16 anos. Entretanto, prevalências maiores foram observadas em estudos realizados nos Estados Unidos, Nigéria, China e Índia.

Nos Estados Unidos, Holland e colaboradores (2000) verificaram prevalência de anti-HCV de 1,6% em estudo realizado com 244 adolescentes soropositivos para o HIV com idade entre 13 e 18 anos, de diferentes regiões do país, enquanto Toussi e colaboradores (2007) observaram prevalência do anticorpo de 3,1% em 228 crianças e adolescentes soropositivos para o HIV com idade entre 8 meses e 23 anos, residentes no estado de Nova York.

No continente Africano, em estudo realizado na Nigéria, na região de Ilorin, Durowaye, Ernest e Ojuawo (2014) observaram prevalência da coinfeção HCV/HIV em 1,7% das 60 crianças e adolescentes com idade entre 2 e 13 anos, estudados. Já outros dois estudos realizados nesse país, nas cidades de Jos e Benin, com crianças e adolescentes de até 15 e até 17 anos de idade foram verificadas prevalências da coinfeção de 5,0% e 5,2%, respectivamente (EJELIOGU et al., 2014; SADOH; SADOH; IDUORIYENKEMWEN, 2011).

Cabe destacar que as maiores prevalências para coinfeção HCV/HIV em crianças e adolescentes são observadas em estudos realizados em países asiáticos. Na China, Zhou e colaboradores (2010) realizaram estudo envolvendo 938 crianças soropositivas para o HIV com até 16 anos de idade e observaram uma prevalência de anti-HCV de 9,6%. Prevalência semelhante foi observada em estudo realizado por Yan e colaboradores (2011), envolvendo soropositivos para o HIV com idade abaixo de 18 anos, de diferentes províncias da China. Já no norte da Índia, a prevalência de anti-HCV observada em 101 crianças soropositivas para o HIV com idade de até 18 anos foi de 26,7% (BHARGAVA; SINGH; RAI, 2009).

Quando comparamos o resultado desse estudo com os resultados de outros estudos realizados no Brasil envolvendo crianças e adolescentes da população em geral, verificamos que em todos os estudos realizados em Santa Catarina, mais especificamente nas cidades de Florianópolis, Blumenau e Chapecó, foram observadas, também, ausências de casos de infecção pelo HCV (LIVRAMENTO et al., 2011; SCARAVELLI et al., 2011; VOIGT et al., 2010).

No estado do Rio de Janeiro, Villar e colaboradores (2014) realizaram estudo envolvendo amostras de 1.217 crianças e adolescentes com idade entre 0 (zero) e 18 anos e observaram uma prevalência para anti-HCV de 1,6%. Em outro estudo, de maior abrangência, realizado por Pereira e colaboradores (2013), no qual foram estudadas amostras de 9.371 crianças, adolescentes e adultos jovens com idade entre 10 e 19 anos residentes nas capitais dos 26 estados e no Distrito Federal, foi observada uma prevalência de anti-HCV de 0,75% (IC de 95%; 0,53-0,98). Quando esta foi estratificada entre o Distrito Federal e as regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, foram observadas prevalências de 0,61%, 0,99%, 0,38%, 0,99%, 0,90% e 0,51%, respectivamente.

Em estudo realizado na Colômbia, Alvarado-Mora e colaboradores (2011) observaram, também, prevalência de anti-HCV de 0% entre 32 crianças e adolescentes com idade entre 11 e 15 anos. Contudo, entre os 58 adolescentes e jovens adultos com idade entre 16 e 20 anos, envolvidos no mesmo estudo, a prevalência de anti-HCV foi de 1,72%. Na Bolívia, Gandolfo e colaboradores (2003) realizaram estudo envolvendo 1.393 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos e também

observaram variações da prevalência. Ausência de casos reagentes para anti-HCV foi observada entre as crianças com até 8 anos de idade, enquanto nos grupos de 9 a 12 e de 13 a 18 anos de idade foi encontrada uma prevalência de anti-HCV de 0,58% e 3,81%, respectivamente.

Em estudos realizados em países de outras regiões do mundo, envolvendo crianças e adolescentes da população em geral, prevalências de anti-HCV iguais ao do presente estudo foram observadas na Espanha (RIESTRA et al., 2001) e na Grécia (MICHOS et al., 2008), enquanto nos Estados Unidos (EL-KAMARY et al., 2003), na Alemanha (GERNER et al., 2006), em Taiwan (KAO et al., 2008), na Mongólia (TSATSRALT-OD et al., 2007) e no Egito (BARAKAT; EL-BASHIR, 2011) as prevalências de anti-HCV encontradas foram de 0,1%, 0,8%, 2,2%, 5,0% e 5,8%, respectivamente.

As prevalências da infecção pelo HCV em crianças e adolescentes podem variar em decorrência da maior ou menor circulação do vírus na população em geral das diferentes regiões do mundo, a qual é maior em países da Ásia (CHEN et al., 2007; SOOD et al., 2012) e da África (EL-ZANATY; WAY, 2009; MADHAVA; BURGESS; DRUCKER, 2002; FORBI et al., 2012). As elevadas prevalências de HCV entre a população em geral dessas regiões, associadas ao maior risco de infecção pelo vírus existente entre a população soropositiva para o HIV, podem explicar a diferença observada entre o resultado do presente estudo e as prevalências de coinfecção pelo HCV observadas nos estudos envolvendo crianças soropositivas para o HIV realizados na Índia (BHARGAVA; SINGH; RAI, 2009), na China (ZHOU et al., 2010) e na Nigéria (SADOH; SADOH; IDUORIYEKEMWEN, 2011). Neste sentido, é importante destacar que a circulação do HCV pode, também, variar ao longo do tempo em consequência da introdução de medidas preventivas, as quais podem ser decorrentes do conhecimento maior da epidemiologia dessa infecção.

A variação da prevalência do anti-HCV também está relacionada com a idade, em consequência da maior exposição aos diferentes fatores de risco de infecção pelo HCV como relações sexuais, principalmente as com intercuro anal, e uso de drogas injetáveis (POUGET; HAGAN; DES JARLAIS, 2012; TERRAULT, 2002).

Além disso, é importante considerar que pequenas diferenças nas prevalências de infecções podem, pelo menos em parte, serem atribuídas aos tamanhos amostrais visto que a chance de se encontrar amostras positivas para um marcador qualquer aumenta quando o tamanho amostral é maior (MOTTA; WAGNER, 2006).

Cabe ressaltar que a maioria da população envolvida no presente estudo apresentou idade entre 0 (zero) e 5 anos e que, entre a população pediátrica, a causa mais comum de infecção pelo HCV é a transmissão vertical, da mãe para o filho (ABDEL-HADY et al., 2011). Um dos fatores de risco para a transmissão vertical do HCV é a coinfeção da mãe pelo HIV, conforme caracterizado por Benova e colaboradores (2014), os quais verificaram que o risco de ocorrer transmissão vertical do HCV aumentou de 5,8% para 10,8% quando as mães eram simultaneamente infectadas pelo HCV e pelo HIV.

Nesse estudo não foram verificados casos reagentes para anti-HCV entre as crianças e adolescentes, filhos de mães soropositivas para o HIV, estudados. Entretanto, é importante destacar que a falta de informações em relação ao status sorológico de infecção pelo HCV das mães caracteriza-se como uma limitação do estudo quanto à possibilidade de transmissão vertical. O resultado do presente estudo pode, também, ser decorrente da qualidade do acompanhamento pré-natal entre as mães da população estudada.

7.2 ADULTOS

Os estudos avaliando a infecção pelo HCV em adultos soropositivos para o HIV disponíveis na literatura apresentam prevalências bastante heterogêneas dessa coinfeção entre as diversas regiões e/ou épocas estudadas. Quando comparado o resultado desse estudo com os resultados de outros estudos realizados na região Sul do Brasil, verifica-se que a prevalência de coinfeção HCV/HIV encontrada é inferior à obtida em estudo anteriormente realizado em Florianópolis por Treitinger e colaboradores (1999), que observaram uma prevalência de anti-HCV de 53,8%, e à obtida em estudo realizado em Porto Alegre, no estado do Rio Grande do Sul, por Wolff e colaboradores (2010), que observaram uma prevalência de anti-HCV de 31,2%. No entanto, a prevalência de coinfeção HCV/HIV verificada

nesse trabalho foi semelhante à observada por Morimoto e colaboradores (2005) em Londrina, no estado do Paraná, os quais descreveram prevalência de anti-HCV de 21,0%.

Por outro lado, a prevalência de coinfeção HCV/HIV obtida no presente estudo é superior às verificadas em diversos estados de outras regiões do país. Estudos mostraram prevalência de coinfeção por estes vírus de 3,3% em Alagoas (SANTOS et al., 2008), 4,4% no Amazonas (VICTORIA et al., 2010), 9,2% em Minas Gerais (CARMO et al., 2008), 9,7% em Goiás (BRANDRÃO et al., 2015), 10,7% em Pernambuco (SAMPAIO et al., 2009), 10,9% no Mato Grosso (MUSSI et al., 2007) e 16,0% no Pará (MONTEIRO et al., 2004).

Estudos realizados em outros países da América do Sul, como Venezuela (JASPE et al., 2014), Colômbia (HOYOS-ORREGO et al., 2006) e Argentina (RÉ et al., 2008), mostraram prevalências de coinfeção pelo HCV em adultos, soropositivos para o HIV, inferiores à verificada no presente estudo, sendo elas de 0,7%, 0,8% e 12,6%, respectivamente.

Em relação a estudos realizados em outros países e ou regiões do mundo, a prevalência de coinfeção HCV/HIV obtida nesse estudo foi inferior às observadas na China (25,8%) (ZHAO et al., 2013), na Suíça (37,2%) (GREUB et al., 2000), na Indonésia (38,9%) (ANGGOROWATI et al., 2012) e no Nepal (42,0%-43,3%) (BARNAWAL et al., 2014; POUDEL et al., 2014). No entanto, mostrou-se superior às prevalências de coinfeção observadas na Tailândia (3,3%) (TSUCHIYA et al., 2013), na Índia (7,35%) (SAHA et al., 2011), na Espanha (8,2%) (SERRANO-VILLAR et al., 2015), no Reino Unido (8,9%) (MOHSEN; MURAD; EASTERBROOK, 2005), na França (15,7%) (MARY-KRAUSE et al., 2014) e nos Estados Unidos (18,0%) (YEHIA et al., 2014).

As diferenças entre a prevalência de coinfeção pelo HCV observada entre a população adulta soropositiva para o HIV do presente estudo e as observadas em outros estudos realizados no Brasil e no mundo são, além de decorrentes da maior ou menor circulação do vírus nas regiões estudadas (ARMSTRONG et al., 2006; CHEN et al., 2007; EL-ZANATY; WAY, 2009; FORBI et al., 2012; SOOD et al., 2012), do tamanho amostral (MOTTA; WAGNER, 2006) e da exposição à fatores de risco como uso de drogas injetáveis e relações sexuais com intercuro anal (POUGET; HAGAN; DES JARLAIS, 2012; TERRAULT, 2002)

– conforme discutido anteriormente -, atribuídas também - pelo menos em parte - a fatores como gênero, idade, escolaridade e renda da população estudada.

Os dados do Sinan mostram que, no Brasil, a região Sul é onde se verifica o segundo maior número de notificações da infecção pelo HCV na população em geral (BRASIL, 2012b). Uma maior circulação do vírus nessa região pode explicar a elevada prevalência da coinfeção HCV/HIV observada nesse estudo em comparação às prevalências observadas em estados de outras regiões do país, onde a circulação do HCV é menor (BRANDRÃO et al., 2015; CARMO et al., 2008; MONTEIRO et al., 2004; MUSSI et al., 2007; SAMPAIO et al., 2009; SANTOS et al., 2008; VICTORIA et al., 2010). Vale destacar que, pelo menos em parte, menores prevalências podem ser decorrentes, também, de deficiências nos processos de notificação e diagnóstico da infecção pelo HCV.

A prevalência inferior observada nesse estudo em relação à verificada na mesma região em 1999 por Treitinger e colaboradores (1999) pode ser atribuída principalmente à questão temporal, caracterizando um declínio da circulação do vírus na região metropolitana de Florianópolis nos últimos 15 anos. Além disso, considerando que, no estado do Paraná, Morimoto e colaboradores (2005) observaram uma prevalência de coinfeção HCV/HIV similar à do presente estudo envolvendo, porém, um tamanho amostral muito superior, é possível inferir que caso houvessem estudos semelhantes realizados recentemente, prevalências menores da coinfeção por estes vírus poderiam ser encontradas.

Em relação às características das populações estudadas, diversos estudos têm caracterizado o gênero masculino como um fator de risco para a coinfeção HCV/HIV (ANGGOROWATI et al., 2012; BARNAWAL et al., 2014; PARIS et al., 2003; PORTELINHA FILHO et al., 2009; REICHE et al., 2008). Embora o presente estudo não tenha observado uma associação estatisticamente significativa entre gênero e coinfeção pelo HCV na população adulta soropositiva para o HIV estudada, uma maior prevalência de anti-HCV entre os homens em comparação às mulheres foi verificada (22,4% vs. 16,7%). Essa diferença observada pode estar associada ao maior comportamento de risco para HIV e DSTs apresentado pelos homens conforme observado em estudo realizado por Jacobowski, Jung e Schuelter-Tevisol

(2010), no qual a prática de sexo anal, maior número de parceiros, maior frequência de relações sexuais e infidelidade foram associados ao gênero masculino. Além disso, o aumento nos casos de coinfeção HCV/HIV entre HSH na última década pode ter contribuído para essa diferença na prevalência de coinfeção entre os gêneros (URBANUS et al., 2009; van de LAAR et al., 2007).

Maiores prevalências de anti-HCV são observadas entre as faixas etárias acima de 30-40 anos (MONTEIRO et al., 2004; YEHA et al., 2014; ZHAO et al., 2013). Além da associação entre coinfeção pelo HCV e idade, Serrano-Villar e colaboradores (2015) verificaram que o baixo nível de escolaridade apresentou-se como um forte fator de risco para a coinfeção pelo HCV entre a população soropositiva para o HIV estudada. Enquanto em estudo realizado por Reiche e colaboradores (2008) a variável renda apresentou-se como um fator de risco para a coinfeção por estes vírus. Embora não tenham sido verificadas associações significativas entre essas variáveis e a coinfeção pelo HCV no presente estudo, o mesmo também observou maiores prevalências de anti-HCV em indivíduos mais velhos (>40 anos), com menor nível de escolaridade (até o ensino fundamental) e menor renda (<5 salários mínimos). O resultado do presente estudo também é corroborado, em parte, pela pesquisa inédita realizada pelo Datafolha juntamente com a Sociedade Brasileira de Hepatologia, na qual foi verificado que o desconhecimento sobre as formas de transmissão da hepatite C é maior entre a população mais velha (≥ 60 anos), assim como está relacionado à classe social e à escolaridade, sendo o desconhecimento maior nas classes mais baixas e entre as pessoas com escolaridade até o ensino fundamental (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA; DATAFOLHA, 2015). Essa falta de informação sobre a doença dificulta o emprego de medidas de prevenção adequadas, como o uso de preservativos e outros, contribuindo para a sua transmissão.

Conforme discutido por Souza e colaboradores (2004) em estudo avaliando a coinfeção pelo HBV em soropositivos para o HIV, o aumento da prevalência com a idade reflete um efeito cumulativo de riscos comportamentais ao longo do tempo, ou seja, está associado às populações onde as formas de transmissão mais importantes envolvem aspectos comportamentais adquiridos

ao longo da vida, tais como atividade sexual de risco, uso de drogas ilícitas injetáveis e outras exposições a sangue e hemoderivados. Essas considerações também podem ser aplicadas, pelo menos em parte, no âmbito da coinfeção pelo HCV.

O início do uso das seringas e agulhas descartáveis data da década de 80. No Brasil, o reprocessamento de materiais descartáveis e sua reesterilização passaram a ser proibidos após a publicação da Portaria Ministerial GM/MS nº 4, publicada em 7 de fevereiro de 1986 (BRASIL, 1986). Além disso, a triagem sanguínea para detecção de anti-HCV nos bancos de sangue só se tornou obrigatória muito mais tarde, com a publicação de outra portaria (BRASIL, 1993). Embora o presente estudo não possua informações sobre a ocorrência de transfusão sanguínea entre a população adulta estudada, vale ressaltar que todos os indivíduos do grupo com idade acima de 40 anos nasceram em data anterior à publicação destas portarias e podem ter sido expostos a essas práticas de risco.

Maiores prevalências da coinfeção pelo HCV estão relacionadas ao uso de drogas injetáveis (ANGGOROWATI et al., 2012; BARNAWAL et al., 2014; POUDEL et al., 2014). No presente estudo, apesar dos usuários de drogas injetáveis (UDIs) constituírem uma pequena porcentagem da amostra estudada, o uso de drogas injetáveis ainda assim exibiu uma associação estatisticamente significativa com a soropositividade para anti-HCV ($p < 0,001$) (**Tabela 3**). Entre as diversas formas de transmissão do HCV, Alter (2011) aponta o aumento no uso de drogas injetáveis ilícitas, bem como a ampla disponibilidade de terapias injetáveis, como as responsáveis pela rápida emergência da infecção pelo HCV na segunda metade do século XX. Mesmo com a diminuição da infecção pelo HIV por exposição à drogas injetáveis ao longo dos anos (BRASIL, 2015e; MEHTA et al., 2011), a prevalência de anti-HCV nos pacientes com histórico de uso de drogas injetáveis permanece alta. Na Itália, Quaglio e colaboradores (2003) encontraram uma prevalência para anti-HCV de 74,2% entre UDIs. Enquanto no Brasil, Zocatto e colaboradores (2006) observaram uma prevalência de coinfeção HCV/HIV entre UDIs de 42,6%. O mesmo estudo observou associação significativa entre o compartilhamento ativo dos equipamentos de injeção e a infecção pelo HCV.

Não foram encontradas na literatura fundamentações para as associações entre maior tempo de diagnóstico do HIV e maior tempo de terapia antiretroviral com maior prevalência de coinfeção pelo HCV verificadas no presente estudo, embora elas possam estar relacionadas com outros fatores. Os indivíduos desses grupos provavelmente encontram-se também dentro do grupo com faixa etária maior que 40 anos e do grupo com menor nível de escolaridade, uma vez que esses grupos apresentaram frequências absolutas para a soropositividade de anti-HCV semelhantes entre si. Conforme discutido anteriormente, esses indivíduos apresentam maior tempo de exposição aos fatores de risco e baixo conhecimento das doenças transmissíveis, o qual dificulta ou diminui o uso de preservativos, por exemplo. Uma conjugação desses fatores, embora isoladamente idade e escolaridade não tenham apresentado significância, podem ter contribuído para esses resultados. Enquanto isso, os valores de carga viral do HIV e contagem de LT-CD4⁺ parecem não interferir na coinfeção pelo HCV na população adulta soropositiva para o HIV estudada.

A falta de informações sobre o status de HCV-RNA entre a população adulta que apresentou positividade para o marcador anti-HCV caracteriza-se como uma limitação do estudo, uma vez que não foi possível identificar os indivíduos com infecção persistente pelo HCV. Essas informações são importantes para as medidas de tratamento, controle da infecção e da sua transmissão.

7.3 CRIANÇAS E ADOLESCENTES X ADULTOS

Prevalências mais baixas da infecção pelo HCV são verificadas entre crianças e adolescentes (HOLLAND et al., 2000; TOUSSI et al., 2007) em comparação aos adultos soropositivos para o HIV (YEHIA et al., 2014). Essa diferença também foi observada no presente estudo e pode ser associada à idade mais elevada e, consequentemente, maior tempo de exposição a fatores de risco, bem como ao maior número de fatores de risco existente entre os adultos, conforme discutido anteriormente. Além disso, em estudo realizado por Novais e colaboradores (2009) em Cuiabá, no estado do Mato Grosso, envolvendo 314 usuários de drogas ilícitas, entre elas injetáveis e não-injetáveis, observou-se que 58,9% dos usuários encontravam-se na faixa etária de 20-30 anos e apenas 7,6% possuíam idade

abaixo de 20 anos. Em outro estudo realizado no Rio de Janeiro, Oliveira e colaboradores (2009) verificaram entre UDIs, uma idade média da primeira injeção de 20,6 anos (\pm 6,3) para os usuários jovens/de curto prazo e de 18,5 anos (\pm 4,0) para os usuários de longo prazo. Esse mesmo estudo mostrou ainda que um maior tempo de uso de drogas injetáveis está associado a maiores taxas de infecção pelo HCV. Os resultados desses estudos em associação com a prática do uso de drogas injetáveis observada entre a população adulta do presente trabalho justificam a elevada prevalência de anti-HCV observada entre esta população, em comparação à população de crianças e adolescentes.

8 CONCLUSÕES

- Não houve, na população de crianças e adolescentes estudada, nenhum caso positivo para o marcador anti-HCV (prevalência de 0%), apesar do maior risco de infecção devido à exposição ao HIV;
- Entre a população adulta soropositiva para o HIV estudada a prevalência do marcador de infecção anti-HCV verificada foi de 20,0%, a qual é considerada alta. No entanto, esta prevalência mostrou-se inferior à verificada há cerca de 15 anos em população adulta, soropositiva para o HIV, da mesma região, caracterizando aumento de práticas de prevenção da infecção pelo HCV, assim como a menor circulação do vírus;
- Indivíduos soropositivos para o HIV com histórico de uso de drogas injetáveis, bem como com diagnóstico da infecção e em terapia antirretroviral há mais de 10 anos, mostraram-se mais propensos à coinfeção pelo HCV.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-HADY, M. et al. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a National Centre. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 18, n. 10, e-535-e540, 2011.
- AGNELLO, V. et al. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States Of America**, v.96, n. 22, p. 12766-12771, 1999.
- ALKHATIB, G. et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. **Science**, v. 272, n. 5270, p. 1955-1958, 1996.
- ALTER, M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. **Journal of Hepatology**, v. 44, Suppl. 1, p. S6-S9, 2006.
- ALTER, M. J. HCV routes of transmission: what goes around comes around. **Seminars in Liver Disease**, v. 31, n. 4, p. 340-346, 2011.
- ALVARADO-MORA, M. V. et al. Hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and hepatitis Delta (HDV) viruses in the Colombian population – How is the epidemiological situation? **PLoS ONE**, v. 6, n. 4, e.18888, p. 1-6, 2011.
- AMIN, J. et al. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. **HIV Medicine**, v. 5, n. 3, p. 174-179, 2004.
- ANDRÉ, P. et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. **Journal of Virology**, v. 76, n. 14, p. 6919-6928, 2002.
- ANGGOROWATI, N. et al. Clinical and virological characteristics of hepatitis B or C virus co-infection with HIV in Indonesian patients. **Journal of Medical Virology**, v. 84, n. 6, p. 857-865, 2012.

ARMSTRONG, G. L. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 10, p. 705-714, 2006.

BACON, B. R. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 13, p. 1207-1217, 2011.

BANKWITZ, D. et al. Hepatitis C virus hypervariable region 1 modulates receptor interactions, conceals the CD81 binding site, and protects conserved neutralizing epitopes. **Journal of Virology**, v. 84, n. 11, p. 5751-5763, 2010.

BARAKAT, S. H.; EL-BASHIR, N. Hepatitis C virus infection among healthy Egyptian children: prevalence and risk factors. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 18, n. 11, p. 779-784, 2011.

BARNAWAL, S. P. et al. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in Nepal. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 33, n. 2, p. 141-145, 2014.

BARRÉ-SINOUSSE, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868-871, 1983.

BARTENSCHLAGER, R.; COSSET, F.-L.; LOHMANN, V. Hepatitis C virus replication cycle. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 583-585, 2010.

BARTH, H. et al. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparin sulfate. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 42, p. 41003-41012, 2003.

BENEDICTO, I. et al. The tight junction-associated protein occludin is required for a postbinding step in hepatitis C virus entry and infection. **Journal of Virology**, v. 83, n. 16, p. 8012-8020, 2009.

BENHAMOU, Y. et al. Liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients.

The Multivirc Group. **Hepatology**, v. 30, n. 4, p. 1054-1058, 1999.

BENOVA, L. et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 6, p. 765-773, 2014.

BHARGAVA, A.; SINGH, D. K.; RAI, R. Sero-prevalence of viral co-infections in HIV infected children of Northern India. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 76, n. 9, p. 917-919, 2009.

BLANCHARD, E. et al. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. **Journal of Virology**, v. 80, n. 14, p. 6964-6972, 2006.

BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, S. A “new” antigen in leukemia sera. **The Journal of the American Medical Association**, v. 191, n. 7, p. 541-546, 1965.

BRANDÃO, A. B. M. et al. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 9, n. 3, p. 161-168, 2001.

BRANDRÃO, N. A. A. et al. Prevalence of hepatitis B and C infection and associated factors in people living with HIV in Midwestern Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 4, p. 426-430, 2015.

BRASIL. Atos do Poder Legislativo. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. **Lei Nº 9.313, de 13 de novembro de 1996**. DOU de 14 nov. 1996, n. 222, seção 1, p. 23725.

BRASIL. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Indicadores e dados básicos do HIV/AIDS dos municípios brasileiros**, 2015a. Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br/aids/>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária

de Medicamentos. **Portaria Nº 4, de 7 de fevereiro de 1986.** DOU de 12 fev. 1986, n. 28, seção 1, p. 2.327.

BRASIL. Ministério da Saúde. Aprova alterações na Portaria Nº 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. **Portaria Nº 1.376, de 19 de novembro de 1993.** DOU de 02 dez. 1993, n. 229, seção 1, p. 61.

BRASIL. Ministério da Saúde. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Portaria Nº 1.271, de 6 de junho de 2014.** DOU de 09 jun. 2014a, n. 108, seção 1, p. 67.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Torna pública a decisão de incorporar os inibidores de protease telaprevir e boceprevir para tratamento da hepatite crônica C no Sistema Único de Saúde (SUS). **Portaria Nº 20, de 25 de julho de 2012.** DOU de 26 jul. 2012a, n. 144, seção 1, p. 57.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico** – hepatites virais. Ano III n. 1. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b. 172 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico** – hepatites virais. Ano IV n. 1. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b. 25 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento.** 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 60 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual**

técnico para o diagnóstico das hepatites virais. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015c. 68 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **A, B, C, D, E de hepatites para comunicadores.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 24 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015d. 101 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 103 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico – HIV/AIDS.** Ano IV n. 1. Brasília: Ministério da Saúde, 2015e. 95 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico – HIV/AIDS.** Ano II n. 1. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. 64 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Universidade Federal de Santa Catarina. **Diagnóstico do HIV – Aula 5.** Brasília: Ministério da Saúde. 2014b. 12 p. (Série TELELAB)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV.** Brasília: Ministério da Saúde. 2014c. 73 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais.

Medicamentos antirretrovirais. 2015f. Disponível em:
<<http://www.aids.gov.br/pagina/medicamentos-antirretrovirais>>.
Acesso em: 21 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais.
Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde. 2013b. 227 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância em saúde.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014d. 812 p.

CALLEGARI-JACQUES, S. M. **Bioestatística:** princípios e aplicações. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. 246 p.

CALVARUSO, V.; CRAXÌ, A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. **Liver International**, v. 32, Suppl. 1, p. 2-8, 2012.

CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 1, p. 41-49, 2005.

CARMO, R. A. et al. The influence of HCV coinfection on clinical, immunological and virological responses to HAART in HIV-patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 3, p. 173-179, 2008.

CASTÉRA, L. et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. **Journal of Hepatology**, v. 50, n. 1, p. 59-68, 2009.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 41, n. RR17, p. 1-19, 1992.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.
Current trends update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) – United States. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 31, n. 37, p. 507-508, 1982.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.
Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 30, n. 21, p. 250-252, 1981.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.
Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 47, n. RR19, p. 1-39, 1998.

CHANG, K-S. et al. Human apolipoprotein E is required for infectivity and production of hepatitis C virus in cell culture. **Journal of Virology**, v. 81, n. 24, p. 13783-13793, 2007.

CHEN, C. H. et al. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 106, n. 2, p. 148-155, 2007.

CHEVALIEZ, S.; RODRIGUEZ, C.; PAWLOTSKY, J-M. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. **Gastroenterology**, v. 142 n. 6, p. 1303-1313, 2012.

CHOO, Q-L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 359-362, 1989.

CLAPHAM, P. R.; MCKNIGHT, A. Cell surface receptors, virus entry and tropism of primate lentivirus. **Journal of General Virology**, v. 83, pt. 8, p. 1809-1829, 2002.

CLOHERTY, G. et al. Role of serologic and molecular diagnostic assays in the identification and management of hepatitis C virus infection. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 2, p. 265-273, 2016.

COLLAZOS, J.; CARTÓN, J. A.; ASENSI, V. Evaluation of the possible influence of hepatitis C virus and liver fibrosis on HIV type 1 immunological and virological outcomes. **HIV Medicine**, v. 12, n. 5, p. 308-315, 2011.

COOPER, E. R. et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 29, n. 5, p. 484-494, 2002.

COSTA, A. J. L.; KALE, P. L. Medidas de frequência de doença. In: MEDRONHO, R. A. (Ed.) et al. **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. Cap. 2. p. 13-30.

DONAHUE, J. G. et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 6, p. 369-373, 1992.

DOUAM, F. et al. Critical interaction between E1 and E2 glycoproteins determines binding and fusion properties of hepatitis C virus during cell entry. **Hepatology**, v. 59, n. 3, p. 776-788, 2014.

DUBUISSON, J.; COSSET, F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. **Journal of Hepatology**, v. 61, Sppl. 1, p. S3-S13, 2014.

DUROWAYE, M. O.; ERNEST, S. K.; OJUAWO, I. A. Prevalence of HIV co-infection with hepatitis B and C viruses among children at a tertiary hospital in Ilorin, Nigeria. **International Journal of Clinical Medicine Research**, v. 1, n. 2, p. 42-47, 2014.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 55, n. 2, p. 245-264, 2011.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 1, p. 199-236, 2015.

EJELIOGU, E. U. et al. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection in children in Jos, Nigeria. **Open Science Journal of Clinical Medicine**, v. 2, n. 3, p. 69-72, 2014.

EL-KAMARY, S. S. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in urban children. **The Journal of Pediatrics**, v. 143, n. 1, p. 54-59, 2003.

EL-SERAG, H. B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, v. 142, n. 6, p. 1264-1273, 2012.

EL-ZANATY, F.; WAY, A. **Egypt demographic and health survey 2008**. Cairo, Egypt: Ministry of Health, El-Zanaty and Associates, and Macro International, 2009. 431 p.

ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 10, n. 4, p. 279-290, 2012.

EVANS, M. J. et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. **Nature**, v. 446, n. 7137, p. 801-805, 2007.

FANALES-BELASIO, E. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanità**, v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.

FARCI, P. et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 2, p. 98-104, 1991.

FATTOVICH, G. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. **Gastroenterology**, v. 112, n. 2, p. 463-472, 1997.

FEINSTONE, S. M.; KAPIKIAN, A. Z.; PURCELL, R. H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. **Science**, v. 182, n. 4116, p. 1026-1028, 1973.

FENG, Y. et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. **Science**, v. 272, n. 5263, p. 872-877, 1996.

FIEBIG, E. W. et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. **AIDS**, v. 17, n. 13, p. 1871-1879, 2003.

FOCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de hepatites virais e doenças associadas**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. 1282 p.

FOCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de infectologia**. 4. ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu, 2009. 1351 p.

FORBI, J. C. et al. Epidemic history of hepatitis C virus infection in two remote communities in Nigeria, West Africa. **The Journal of General Virology**, v. 93, n. 7, p. 1410-1421, 2012.

FORD, E. S.; PURONEN, C. E.; SERETI, I.
Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV infection: the calm before the storm. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 4, n. 3, p. 206-214, 2009.

GALLO, R. C. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, v. 224, n. 4648, p. 500-503, 1984.

GANDOLFO, G. M. et al. Prevalence of infections by hepatitis A, B, C and E viruses in two different socioeconomic groups of children from Santa Cruz, Bolivia. **Medicina Clínica**, v. 120, n. 19, p. 725-727, 2003.

GASTAMINZA, P. et al. Ultrastructural and biophysical characterization of hepatitis C virus particles produced in cell culture. **Journal of Virology**, v. 84, n. 21, p. 10999-11009, 2010.

GERNER, P. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. **Journal of Infection**, v. 52, n. 4, p. 305-308, 2006.

GORGOS, L. Sexual transmission of viral hepatitis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 811-836, 2013.

GRAHAM, C. S. et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 4, p. 562-569, 2001.

GREUB, G. et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV cohort study. **Lancet**, v. 356, n. 9244, p. 1800-1805, 2000.

HAJARIZADEH, B.; GREBELY, J.; DORE, G. J. Epidemiology and natural history of HCV infection. **Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 10 n. 9, p. 553-562, 2013.

HAMADA, H. et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. **Cancer**, v. 95, n. 2, p. 331-339, 2002.

HARRIS, H. E. et al. Does the clinical outcome of hepatitis C infection vary with the infecting hepatitis C virus type? **Journal of Viral Hepatitis**, v. 14, n. 3, p. 213-220, 2007.

HARRIS, H. J. et al. CD81 and claudin 1 coreceptor association: role in hepatitis C virus entry. **Journal of Virology**, v. 82, n. 10, p. 5007-5020, 2008.

HARRIS, H. J. et al. Claudin association with CD81 defines hepatitis C virus entry. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 27, p. 21092-21102, 2010.

HAURI, A. M.; ARMSTRONG, G. L.; HUTIN, Y. J. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. **International Journal of STD & AIDS**, v. 15, n. 1, p. 7-16, 2004.

HIRSCH, V. M. et al. An African primate lentivirus (SIV_{sm}) closely related to HIV-2. **Nature**, v. 339, n. 6223, p. 389-392, 1989.

HOLLAND, C. A. et al. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B, hepatitis C, and human cytomegalovirus among HIV-infected and high-risk uninfected adolescents: Findings of the REACH Study. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 27, n. 5, p. 296-303, 2000.

HOURIGAN, L. F. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. **Hepatology**, v. 29, n. 4, p. 1215-1219, 1999.

HOYOS-ORREGO, A. et al. Serological markers and risk factors for hepatitis B and C viruses in patients infected with human immunodeficiency virus. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 48, n. 6, p. 321-326, 2006.

HUA, L. et al. Hepatitis C virus/HIV coinfection and responses to initial antiretroviral treatment. **AIDS**, v. 27, n. 17, p. 2725-2734, 2013.

HUET, T. et al. Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. **Nature**, v. 345, n. 6273, p. 356-359, 1990.

HUI, J. M. et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. **Gastroenterology**, v. 125, n. 6, p. 1695-1704, 2003.

JACOBOWSKI, B.; JUNG, G. S.; SCHUELTER-TEVISOL, F. Risk behavior to STD and HIV infection among university professors. **DST- Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 4, p. 199-205, 2010.

JACOBSON, I. M. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 25, p. 2405-2416, 2011.

JASPE, R. C. et al. Genetic diversity of hepatitis B virus and hepatitis C virus in human immunodeficiency virus type 1-co-

infected patients from Venezuela. **Journal of Medical Microbiology**, v. 63, n. 8, p. 1099-1104, 2014.

JIANG, J. et al. Hepatitis C virus attachment mediated by apolipoprotein E binding to cell surface heparin sulfate. **Journal of Virology**, v. 86, n. 13, p. 7256-7267, 2012.

KAISER FAMILY FOUNDATION. **Adult HIV prevalence rate, 2014**. 2015. Disponível em: <<http://kff.org/global-health-policy/fact-sheet/the-global-hiv-aids-epidemic/>>. Acesso em: 6 abr. 2016.

KAO, J.-T. et al. Changing aetiology of liver dysfunction in the new generation of a hepatitis B and C-endemic area: cross-sectional studies on adolescents born in the first 10 years after universal hepatitis B vaccination. **Liver International**, v. 28, n. 9, p. 1298-1304, 2008.

KASSUTTO, S.; ROSENBERG, E. S. Primary HIV type 1 infection. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, n. 10, p. 1447-1453, 2004.

KONERMAN, M. A. et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. **Hepatology**, v. 59, n. 3, p. 767-775, 2014.

KONO, Y. et al. High-density lipoprotein binding rate differs greatly between genotypes 1b and 2a/2b of hepatitis C virus. **Journal of Medical Virology**, v. 70, n. 1, p. 42-48, 2003.

KUTTY, K. et al. **Kochar tratado de medicina interna**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 877 p.

KWONG, P. D. et al. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. **Nature**, v. 393, n. 6686, p. 648-659, 1998.

LAMPEJO, T.; PILLAY, D. HIV virology, testing and monitoring. **Medicine**, v. 41, n. 8, p. 420-424, 2013.

LAVILLETTE, D. et al. Characterization of fusion determinants points to the involvement of three discrete regions of both E1 and E2 glycoproteins in the membrane fusion process of hepatitis C virus. **Journal of Virology**, v. 81, n. 16, p. 8752-8765, 2007.

LAW, W. P. et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-Nat cohort. **AIDS**, v. 18, n. 8, p. 1169-1177, 2004.

LEANDRO, G. et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. **Gastroenterology**, v. 130, n. 6, p. 1636-1642, 2006.

LEFÈVRE, M. et al. Syndecan 4 is involved in mediating HCV entry through interaction with lipoviral particle-associated apolipoprotein E. **PLoS One**, v. 9, n. 4, e:95550, p. 1-8, 2014.

LEWIN, M. et al. Imaging features and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrosis who are coinfectd with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. **Radiology**, v. 277, n. 2, p. 443-453, 2015.

LI, H-C.; LO, S-Y. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and treatment. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 10, p. 1377-1389, 2015.

LINDBÄCK, S. et al. Viral dynamics in primary HIV-1 infection. Karolinska Institutet Primary HIV Infection Study Group. **AIDS**, v. 14, n. 15, p. 2283-2291, 2000.

LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 10, p. 688-700, 2013.

LINGALA, S.; GHANY, M. G. Natural history of hepatitis C. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 44 n. 4, p. 717-734, 2015.

LIVRAMENTO, A. et al. Seroprevalence of hepatitis B and C infection markers among children and adolescents in the Southern

Brazilian region. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 53, n. 1, p. 13-17, 2011.

Lo RE, V. 3rd et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 6, p. 369-379, 2014.

MACÍAS, J. et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfectd with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. **Hepatology**, v. 50, n. 4, 1056-1063, 2009.

MACK, C. L. et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 54, n. 6, p. 838-855, 2012.

MADHAVA, V.; BURGESS, C.; DRUCKER, E. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 2, n. 5, p. 293-302, 2002.

MAILLARD, P. et al. The interaction of natural hepatitis C virus with human scavenger receptor SR-BI/Cla1 is mediated by apoB-containing lipoproteins. **The FASEB Journal**, v. 20, n. 6, p. 735-737, 2006.

MARTIN, D. N.; UPRICHARD, S. L. Identification of transferrin receptor 1 as a hepatitis C virus entry factor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States Of America**, v. 110, n. 26, p. 10777-10782, 2013.

MARWAHA, N.; SACHDEV, S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 11, p. 2948-2954, 2014.

MARY-KRAUSE, M. et al. Cohort profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 5, p. 1425-1436, 2014.

McCUTCHAN, F. E. Global epidemiology of HIV. **Journal of Medical Virology**, v. 78, Suppl. 1, p. S7-S12, 2006.

MEHTA, S. H. et al. Changes in blood-borne infection risk among injection drug users. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 5, p. 587-594, 2011.

MESSINA, J. P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p. 77-87, 2015.

MICALLEF, J. M.; KALDOR, J. M.; DORE, G. J. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 13, n. 1, p. 34-41, 2006.

MICHOS, A. et al. Seroprevalence and risk factors for hepatitis A, B, and C among Roma and non-Roma children in a deprived area of Athens, Greece. **Journal of Medical Virology**, v. 80, n. 5, p. 791-797, 2008.

MILLER, M. F. et al. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 5, p. 713-720, 2005.

MOHSEN, A. H.; MURAD, S.; EASTERBROOK, P. J. Prevalence of hepatitis C in an ethnically diverse HIV-1-infected cohort in south London. **HIV Medicine**, v. 6, n. 3, p. 206-215, 2005.

MONAZAHIAN, M. et al. Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. **Journal of Medical Virology**, v. 57, n. 3, p. 223-229, 1999.

MONTANER, J. S. G. et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the “HIV treatment as prevention” experience in a Canadian setting. **PLoS One**, v. 9, n. 2 e87872, p. 1-10, 2014.

MONTEIRO, M. R. C. C. et al. Hepatitis C: prevalence and risk factors among patients with HIV/AIDS in Belém Pará, in Brazilian Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, Suppl 2, p. 40-46, 2004.

MORADPOUR, D.; PENIN, F.; RICE, C. M. Replication of hepatitis C virus. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 5, n. 6, p. 453-463, 2007.

MORIMOTO, H. K. et al. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS Referral Center Health Units in Londrina and other communities in Paraná, Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 21, n. 4, p. 256-262, 2005.

MOTTA, V. T.; WAGNER, M. B. **Bioestatística**. 2. ed. Caxias do Sul: EDUCS, 2006. 190p.

MUKHERJEE, R. et al. Diagnosis and management of hepatitis C virus infection. **Journal of Laboratory Automation**, v. 20, n. 5, p. 519-538, 2015.

MURO, F. J. et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses among children in Kilimanjaro region, Tanzania. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 2, n. 4, p. 320-326, 2013.

MUSSI, A. D. H. et al. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among HIV-infected individuals in Mato Grosso State, Central Brazil. **Acta Troica**, v. 104, n. 2-3, p. 116-121, 2007.

NAHMIAS, A. J. et al. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. **Lancet**, v. 1, n. 8492, p. 1279-1280, 1986.

NEUKAM, K. et al. HIV-coinfection leads to a modest increase in plasma HCV-RNA load in patients with chronic HCV infection. **Antiviral Research**, v. 95, n. 3, p. 212-215, 2012.

NOVAIS, A. C. M. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and associated factors among male illicit drug users in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 6, p. 892-896, 2009.

O'COFAIGH, E.; LEWTHWAITE, P. Natural history of HIV and AIDS. **Medicine**, v. 41, n. 8, p. 411-416, 2013.

OGDEN, S. C.; TANG, H. The missing pieces of the HCV entry puzzle. **Future Virology**, v. 10, n. 4, p. 415-428, 2015.

OLIVEIRA, M. L. A. et al. Epidemiological and genetic analyses of hepatitis C virus transmission among young/short- and long-term injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Clinical Virology**, v. 44, n. 3, p. 200-206, 2009.

ORLAND, J. R.; WRIGHT, T. L.; COOPER, S. Acute hepatitis C. **Hepatology**, v. 33, n. 2, p. 321-327, 2001.

OWEN, D. M. et al. Apolipoprotein E on hepatitis C virion facilitates infection through interaction with low-density lipoprotein receptor. **Virology**, v. 394, n. 1, p. 99-108, 2009.

PARIS, R. et al. The association between hepatitis C virus and HIV-1 in preparatory cohorts for HIV vaccine trials in Thailand. **AIDS**, v. 17, n. 9, p. 1363-1367, 2003.

PAWLOTSKY, J-M. et al. What strategy be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? **Hepatology**, v. 27, n. 6, p. 1700-1702, 1998.

PEREIRA, L. M. M. B. et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 60, p. 1-12, 2013.

PETERS, L. et al. HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, Suppl. 6, p. S13, 2014.

PETERS, L.; KLEIN, M. B. Epidemiology of hepatitis C virus in HIV-infected patients. **Current Opinion**, v. 10, n. 5, p. 297-302, 2015.

PINEDA, J. A. et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. **Hepatology**, v. 41, n. 4, p. 779-789, 2005.

PIRELI, P. et al. Binding of Hepatitis C virus to CD81. **Science**, v. 282, n. 5390, p. 938-941, 1998.

PLOSS, A. et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. **Nature**, v. 457, n. 7231, p. 882-886, 2009.

POORDAD, F. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 13, p. 1195-1206, 2011.

PORTELINHA FILHO, A. M. et al. Seroprevalence of HBV, HCV and HIV co-infection in selected individuals from state of São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 7, p. 960-963, 2009.

POUDEL, K. C. et al. Coinfection with hepatitis C virus among HIV-positive people in the Kathmandu Valley, Nepal. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care**, v. 13, n. 3, p. 277-283, 2014.

POUGET, E. R.; HAGAN, H.; DES JARLAIS, D. C. Meta-analysis of hepatitis C seroconversion in relation to shared syringes and drug preparation equipment. **Addiction**, v. 107, n. 6, p. 1057-1065, 2012.

POYNARD, T. et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. **Journal of Hepatology**, v. 38, n. 3, p. 257-265, 2003.

QUAGLIO, G. L. et al. Hepatitis C virus infection: prevalence, predictor variables and prevention opportunities among drug

users in Italy. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 10, n. 5, p. 394-400, 2003.

RATZIU, V. et al. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 39, n. 6, p. 1049-1055, 2003.

RAY, S. C. et al. Acute hepatitis C virus structural gene sequences as predictors of persistent viremia: hypervariable region 1 as a decoy. **Journal of Virology**, v. 73, n. 4, p. 2938-2946, 1999.

RÉ, V. et al. Hepatitis C and HIV coinfection in central region of Argentina: prevalence, genotype characterization and risk factors. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 26, n. 7, p. 423-425, 2008.

REICHE, E. M. V. et al. Epidemiological, immunological and virological characteristics, and disease progression of HIV-1/HCV-co-infected patients from a southern Brazilian population. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 21, n. 3, p. 387-395, 2008.

REUBEN, A. The thin red line. **Hepatology**, v. 36, n. 3, p. 770-773, 2002.

RIESTRA, S. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 13, n. 5, p. 477-481, 2001.

RIZZETO, M. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. **Gut**, v. 18, n. 12, p. 997-1003, 1977.

RIZZUTO, C. D. et al. A conserved HIV gp120 glycoprotein structure involved in chemokine receptor binding. **Science**, v. 280, n. 5371, p. 1949-1953, 1998.

ROCKSTROH, J. K. et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active

antiretroviral therapy. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 192, n. 6, p. 992-1002, 2005.

SADOH, A. E.; SADOH, W. E.; IDUORIYEKEMWEN, N. J. HIV co-infection with hepatitis B and C viruses among Nigerian children in an antiretroviral treatment programme. **South African Journal of Child Health**, v. 5, n. 1, p. 7-10, 2011.

SAGNELLI, E. et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. **Infection**, v. 32, n. 3, p. 144-148, 2004.

SAHA, K. et al. Recent pattern of co-infection amongst HIV seropositive individuals in tertiary care hospital, Kolkata. **Virology Journal**, v. 8, n. 116, p. 1-9, 2011.

SAINZ, B. Jr. et al. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. **Nature Medicine**, v. 18, n. 2, p. 281-285, 2012.

SAMPAIO, A. S. et al. Prevalencia de la coinfección con hepatitis B y C en pacientes HIV positivos y factores de riesgo asociados. **Actualizaciones em SIDA**, v. 17, n. 63, p. 12-17, 2009.

SANTOS, E. O. et al. Occurrence and risk factors for coinfection of hepatitis C virus (HCV) in patients with human immunodeficiency virus (HIV) in Maceió, Brazil. **Revista Paraense de Medicina**, v. 22, n. 3, p. 21-27, 2008.

SCARAVELI, N. G. et al. Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C markers in adolescents in Southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 753-758, 2011.

SCARSELLI, E. et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. **The EMBO Journal**, v. 21, n. 19, p. 5017-5025, 2002.

SCHEEL, T. K. H.; RICE, C. M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. **Nature Medicine**, v.19, n. 7, p. 837-849, 2013.

SCHIAVON, L. L.; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; CARVALHO-FILHO, R. J. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 11, p. 2854-2866, 2014.

SERRANO-VILLAR, S. et al. Decreasing prevalence of HCV coinfection in all risk groups for HIV infection between 2004 and 2011 in Spain. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 22, n. 5, p. 496-503, 2015.

SIERRA, S.; KUPFER, B.; KAISER, R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. **Journal of Clinical Virology**, v. 34, n. 4, p. 233-244, 2005.

SILVA, C. M. D. et al. High proportion of hepatitis C virus genotypes 1 and 3 in a large cohort of patients from Southern Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 7, p. 867-870, 2007.

SMITH, D. B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, v. 59, n. 1, p. 318-327, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA; DATAFOLHA. **Pesquisa Datafolha/SBH revela a realidade da hepatite C no Brasil**. 2015. Disponível em: <http://sbhepatologia.org.br/pdf/pesquisa_Datafolha_comentada.pdf>. Acesso em: 9 fev. 2016.

SOOD, A. et al. Prevalence of hepatitis C virus in a selected geographical área of northern India: a population based survey. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 31, n. 5, p. 232-236, 2012.

SOURISSEAU, M. et al. Temporal analysis of hepatitis C virus cell entry with occludin directed blocking antibodies. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 3, e1003244, 2013.

SOUZA, M. G. et al. HIV and hepatitis B virus co-infection: prevalence and risk factors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 5, p. 391-395, 2004.

STEVENSON, M. HIV-1 pathogenesis. **Nature Medicine**, v. 9, n. 7, p. 853-860, 2003.

SULKOWSKI, M. S. et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. **AIDS**, v. 21, n. 16, p. 2209-2216, 2007.

TAYE, S.; LAKEW, M. Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: an immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia. **BMC Immunology**, v. 14, n. 23, p. 1-7, 2013.

TERRAULT, N. A. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, n. 5, Suppl. 1, p. S99-S105, 2002.

THE DATA COLLECTION ON ADVERSE EVENTS OF ANTI-HIV DRUGS (D:A:D) STUDY GROUP. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study. **AIDS**, v. 24, n. 10, p. 1537-1548, 2010.

THEIN, H-H. et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. **Hepatology**, v. 48, n. 2, p. 418-431, 2008.

THI, V. L. D. et al. Characterization of hepatitis C virus particle subpopulations reveals multiple usage of the Scavenger receptor BI for entry steps. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 37, p. 31242-31257, 2012.

THIO, C. L. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. **Seminars in Liver Disease**, v. 23, n. 2, p. 125-136, 2003.

THOMAS, D. L. et al. Genetic variation in *IL28B* and spontaneous clearance of hepatitis C virus. **Nature**, v. 461, n. 7265, 2009.

TILLMANN, H. L. et al. A polymorphism near *IL28BI* is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. **Gastroenterology**, v. 139, n. 5, p. 1586-1592, 2010.

TOLPA, T.; REID, R. HIV life-cycle basics. In: HIV life cycle basics: efforts to devise vaccines and treatments for HIV depend on knowledge of the virus's life cycle. **Scientific American**, 1 dec. 2008. Disponível em: <http://www.scientificamerican.com/article/hiv-life-cycle-basics/>. Acesso em: 30 dez. 2015.

TOUSSI, S. S. et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in children infected with HIV. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 6, p. 795-798, 2007.

TREITINGER, A. et al. Prevalence of serologic markers of HBV and HCV infection in HIV-1 seropositive patients in Florianópolis, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 3, n. 1, p. 1-5, 1999.

TSATSRALT-OD, B. et al. Prevalence of hepatitis B, C, and Delta virus infections among children in Mongolia: progress in childhood immunization. **Journal of Medical Virology**, v. 79, n. 8, p. 1064-1074, 2007.

TSUCHIYA, N. et al. Chronic hepatitis B and C co-infection increased all-cause mortality in HAART-naïve HIV patients in northern Thailand. **Epidemiology and Infection**, v. 141, n. 9, p. 1840-1848, 2013.

TURNER, B. G.; SUMMERS, M. F. Structural Biology of HIV. **Journal of Molecular Biology**, v. 285, n. 1, p. 1-32, 1999.

UNAIDS. **AIDS by the numbers 2015**: World AIDS day. Geneva: UNAIDS, 2015. 11 p.

UNAIDS. HIV prevalence among adults (15-49). 2015?.
Disponível em: <<http://aidsinfo.unaids.org/#>>. Acesso em: 4 mar. 2016.

URBANUS, A. T. et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. **AIDS**, v. 23, n. 12, p. F1-F7, 2009.

van ASTEN, L.; PRINS, M. Infection with concurrent multiple hepatitis C virus genotypes is associated with faster HIV disease progression. **AIDS**, v. 18, n. 17, p. 2319-2324, 2004.

van de LAAR, T. J. W. et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196, n. 2, p. 230-238, 2007.

van der HELM, J. J. et al. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. **AIDS**, v. 25, n. 8, p. 1083-1091, 2011.

van der MEER, A. J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. **JAMA**, v. 308, n. 24, p. 2584-2593, 2012.

VICTORIA, M. B. et al. Epidemiology of HIV/HCV coinfection in patients cared for at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 2, p. 135-140, 2010.

VILLAR, L. M. et al. Low prevalence of hepatitis B and C virus markers among children and adolescents. **BioMed Research International**, v. 2014, n. 324638, p. 1-5, 2014.

VOIGT, A. R. et al. Seroprevalence of hepatitis B and hepatitis C markers among children and adolescents in the south Brazilian region – metropolitan area of Florianópolis, Santa Catarina. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 60-65, 2010.

WATANABE, H. et al. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study. **Journal of Medical Virology**, v. 71, n. 1, p. 56-71, 2003.

WEBSTER, D. P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO, G. M. Hepatitis C. **The Lancet**, v. 385, n. 9973, p. 1124-1135, 2015.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 61, Suppl. 1, p. S58-S68, 2014.

WHO. **Global Health Observatory (GHO) data: HIV/AIDS**. 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/gho/hiv/en/>>. Acesso em: 28 jan. 2016.

WHO. **Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV**. Geneva: World Health Organization, 2015a. 76 p.

WHO. **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection**. Geneva: World Health Organization, 2014. 123 p.

WHO. **Hepatitis C**. 2002. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/>>. Acesso em: 17 dez. 2015.

WHO. **Hepatitis C**: Fact sheet N° 164. 2015b. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acesso em: 12 set. 2015.

WHO. HIV/AIDS Programme. **WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children**. Geneva: World Health Organization, 2007. 48 p.

WHO. **HIV/AIDS**: Fact sheet N° 360. 2015c. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>>. Acesso em: 12 set. 2015.

WHO. **Prevention & control of viral hepatitis infection: framework for global action.** Geneva: World Health Organization, 2012. 24 p.

WHO; UNODC; UNAIDS. **WHO, UNODC, UNAIDS technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users – 2012 revision.** Geneva: World Health Organization, 2012. 106 p.

WIKIMEDIA COMMONS. **Hiv-timecourse.** 2011. Disponível em: <<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=15383502>>. Acesso em: 1 mar. 2016.

WIKIMEDIA COMMONS. **HIV-Virion.** 2009. Disponível em: <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HI-Virion.svg?uselang=pt-br>>. Acesso em: 4 mar. 2016.

WILLIAMS, I. G. Treatment strategies for HIV infection. **Medicine**, v. 41, n. 8, p. 470-473, 2013.

WOLFF, F. H. et al. Co-infection by hepatitis C virus in HIV-infected patients in Southern Brazil: genotype distribution and clinical correlates. **PLoS ONE**, v. 5, n. 5, e.104914, p. 1-6, 2010.

YAN, Y. X. et al. Prevalence of hepatitis C virus and hepatitis B virus infections in HIV-positive Chinese patients. **Epidemiology and Infection**, v. 139, n. 3, p. 354-360, 2011.

YANO, M. et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 23, n. 6, p. 1334-1340, 1996.

YEHA, B. R. et al. Hepatitis C virus testing in adults living with HIV: a need for improved screening efforts. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, e102766, p. 1-8, 2014.

ZEUZEM, S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 25, p. 2417-2428, 2011.

ZHAO, R. et al. Epidemiological distribution and genotype characterization of hepatitis C virus and HIV co-infection in Wuhan, China, where the prevalence of HIV is low. **Journal of Medical Virology**, v. 85, n. 10, p. 1712-1723, 2013.

ZHOU, S. et al. Hepatitis B and hepatitis C seroprevalence in children receiving antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus-1 infection in China, 2005-2009. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 54, n. 2, p. 191-196, 2010.

ZHU, P. et al. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. **Nature**, v. 441, n. 7095, p. 847-852, 2006.

ZOCRATTO, K. B. F. et al. HCV and HIV infection and co-infection: injecting drug use and sexual behavior, AJUDE-Brasil I Project. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 4, p. 839-848, 2006.

APÊNDICE A – Ficha de cadastro de adultos soropositivos para o HIV

FICHA DE CADASTRO DO PACIENTE

Projeto: “Prevalência de anti-HCV em crianças e adolescentes filhos de mães soropositivas para o HIV e em adultos soropositivos para o HIV na região metropolitana de Florianópolis”

Nome:		
Código:		
Endereço:		
Telefone: ()		Celular: ()
E-mail:		
Data de Nascimento: / /		Idade (anos):
Local de Nascimento (Cidade/Estado):		
Gênero: <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino		
Etnia: <input type="checkbox"/> Caucasiana <input type="checkbox"/> Não caucasiana		
Escolaridade: <input type="checkbox"/> Ensino fundamental <input type="checkbox"/> Ensino médio <input type="checkbox"/> Ensino superior		
Renda (salários mínimos): <input type="checkbox"/> até 1 <input type="checkbox"/> 1-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> 5-10 <input type="checkbox"/> >10		
Data do diagnóstico da Infecção pelo HIV: / /		
Data do início da Terapia Antirretroviral: / /		
Duração (anos):		
Forma mais provável de contágio pelo HIV: <input type="checkbox"/> Hetero <input type="checkbox"/> Homo <input type="checkbox"/> UDI (drogas) <input type="checkbox"/> Outras: _____		
Histórico:		
Carga Viral	Contagem de Linfócitos T CD4⁺	
1: cópias/mL	1: _____ células/mm ³	Data: / /
2: cópias/mL	2: _____ células/mm ³	Data: / /
3: cópias/mL	3: _____ células/mm ³	Data: / /
4: cópias/mL	4: _____ células/mm ³	Data: / /
5: cópias/mL	5: _____ células/mm ³	Data: / /
Resultado do anti-HCV:		

**APÊNDICE B – Ficha de cadastro de crianças e adolescentes,
filhos de mães soropositivas para o HIV**

FICHA DE CADASTRO DO PACIENTE

**Projeto: “Prevalência de anti-HCV em crianças e
adolescentes filhos de mães soropositivas para o HIV
e em adultos soropositivos para o HIV na região
metropolitana de Florianópolis”**

Nome:		
Código:		
Endereço:		
Telefone: ()		Celular: ()
E-mail:		
Data de Nascimento: / /		Idade (anos):
Local de Nascimento (Cidade/Estado):		
Gênero: <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino		
Escolaridade do responsável: <input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo <input type="checkbox"/> Ensino médio completo <input type="checkbox"/> Ensino superior completo		
Renda familiar (salários mínimos): <input type="checkbox"/> até 1 <input type="checkbox"/> 1-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> 5-10 <input type="checkbox"/> > 10		
Data do diagnóstico da Infecção pelo HIV da mãe: / /		
Data do início da Terapia Antirretroviral: / /		
Duração (anos):		
Histórico:		
Carça Viral	Contagem de Linfócitos T CD4⁺	
1: cópias/mL	1: _____ células/mm ³	Data: / /
2: cópias/mL	2: _____ células/mm ³	Data: / /
3: cópias/mL	3: _____ células/mm ³	Data: / /
4: cópias/mL	4: _____ células/mm ³	Data: / /
5: cópias/mL	5: _____ células/mm ³	Data: / /
Resultado do anti-HCV:		